UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 8

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Marie ROUSSEAU

né le 13 Juin 1941 à LAON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 22 MAI 1970

Hypercoagulabilité chez les brulés. Contribution à son étude biologique.

Président : Monsieur PETIT-MAIRE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0018

UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Année 1970 N° 8

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Marie ROUSSEAU

né le 13 Juin 1941 à LAON (Aisne)

Présentée et soutenue publiquement le 22 MAI 1970

Hypercoagulabilité chez les brulés. Contribution à son étude biologique.

(Travail effectué au Centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée J. Julliard, Clamart - Laboratoire d'Hémobiologie)

Président : Monsieur PETIT-MAIRE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS ..... M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS ..... M. L. VILDE

Professeurs Honoraires .... MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
J. BOREL	Biochimie médicale
G. DROPSY	Bactério-Parasito-Virologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimentale
H. EZES	Clinique obstétricale
M. FANDRE	Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT	Chimie organique
N. GEOFFROY	Pathologie médicale
J. LE MEN	Pharmacie chimique
J. LEVY	Pharmacie galénique
M. MEYNARD	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX	Anatomie
M. QUIRIN	Matière médicale
J. VALEYRE	Biophysique médicale
L. VILDE	Clinique médicale
D. ZAGURY	Histologie - Embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.	
T. CAULET	Anatomie pathologique
R. NATAF	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOFFA	Biochimie médicale

MM.

H. CHOISY	Pharmacologie
R. DOURIS	Physique
J. DUCHENNE	Microbiologie
P. GAUGE	Physiologie
Y. GERARD	Chirurgie générale
G. PETIT MAIRE	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET	Anatomie pathologique
R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
J. GOUGEON	Médecine générale
M. HARDEL	Cardiologie
G. LEDOUBLE	Chimie minérale
M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro-Pstchiatrie
Melle OLIVIER	Pharmacie galénique
G. PASCALIS	Neuro-Psychiatrie
Mlle J.RENDOING	Anesthésiologie
J. RIVES	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté	M. R. DOHAIN
Bibliothécaire	Mme J. PITHOIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. PETIT MAIRE
Professeur d'Hygiène, de Médecine préventive
et de médecine du travail
A la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
de Reims,
Officier de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez fait le très grand honneur de bien vouloir accepter la Présidence de notre thèse.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude la plus vive et de notre respectueuse admiration.

A N O S J U G E S

A Monsieur le Professeur B A S T I E N

Professeur titulaire de la chaire de clinique chirurgicale au centre Hospitalier et Universitaire de Reims.

A Monsieur le Professeur B O Y

Conseiller Régional de la Transfusion sanguine.

A Monsieur le Professeur G E O F F R O Y

Médecin des Hôpitaux
Professeur titulaire de pathologie générale
Chef du service de Médecine Générale A.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A NOS PROFESSEURS

de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS.

Qu'ils trouvent ici toute notre sincère reconnaissance.

A NOS MAITRES

Médecins, Chirurgiens Spécialistes des Hôpitaux de REIMS.

Qui nous ont dispensé leur enseignement au cours de nos années d'études.

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL

- Le personnel des Laboratoires d'hemostase et d'hematologie

Centre de transfusion et de réanimation de l'Armée
J. JULLIARD - CLAMART

Avec nos plus vifs remerciements.

A MON PERE

A MA MERE

Qu'ils considèrent ce travail comme un témoignage de mon amour filial et de ma profonde reconnaissance.

Puissè-je toujours suivre leur exemple.

A MA FEMME

Pour son aide précieuse,

En gage de mon amour.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR Le Docteur J. MIGNE

Biologiste des Hopitaux des Armées.

Chef du Laboratoire d'Hémostase du Centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée J. Julliard. (Division d'Hemobiologie du C.R.E.S.S.A).

En remerciement pour ses précieux conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Puissé-je conserver l'esprit de recherche qui l'anime et qu'il m'a fait gouter.

Avec l'expression de notre admiration respectueuse.

A MONSIEUR Le Docteur R. MONTEIL

Réanimateur anesthesiologiste du centre des brulés de l'Armée, Hopital d'instruction des Armées Percy Clamart.

Nous présentons nos remerciements et notre reconnaissance.

A MONSIEUR Le Professeur Ezes

Doyen de la Falcuté mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS

Professeur titulaire de la chaire de clinique obstetricale

Chef du service obstetricale et gynécologique du centre Hospitalier Unniversitaire de REIMS

En témoignage de notre profond respect et de notre vive gratitude pour son enseignement.

- P L A N -

P L A N

Pages

Introduction 4

Rappels des notions d'hémostase 7

1. La coagulation plasmatique ou formation de caillot 8

2. La fibrinolyse 12

3. Formes d'équilibre des systèmes de coagulation et de fibrinolyse : notion de complexe soluble de monomères de fibrine 17

4. Théorie moderne de la thrombose 20

5. Conclusion 22

Matériels et méthodes utilisés 23

I. Les malades ayant fait l'objet de cette étude 24

2. Les techniques utilisées pour explorer la crase sanguine 25

. - Détermination de l'état de coagulabilité globale 26

- Les tests d'étape de la coagulation ?..... 30

- Etude du système fibrinolytique 34

- Tests permettant l'étude de l'équilibre entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse 40

- Tests d'étude de certaines fonctions plaquettaires 44

Résultats obtenus chez 45 brulés 50

pages

I. Mise en évidence d'une hypercoagulabilité globale 52

2. Cause de cette hypercoagulabilité 56

- Modification de la thromboplastinoformation 56

- Hyperfibrinogénémie 57

- Les divers facteurs du complexe prothrombinique 59

- Les plaquettes sanguines 59

- L'antithrombine III 7I

3. Etude du système fibrinolytique 74

4. Le déséquilibre entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse : notion de C.S.M.F. et P.D.F. 84

- Etude des P.D.F. 85

- Etude des C.S.M.F. 85

Interprétation des résultats 89

I. L'état d'hypercoagulabilité chez les brûlés 90

2. Altérations du système de coagulation 90

3. Modifications des plaquettes sanguines 95

4. Les raisons profondes de l'hypercoagulabilité et du développement d'un état thrombophile 98

- Pertubations du systèmes fibrinolytique . 98

- Modifications des C.S.M.F. I05

- Modification du P.F. 4 ..... I07

pages

Déductions thérapeutiques III

I. Les règles qui doivent présider aux choix de l'anti-coagulant II2

- Les anti-vitamines K II2

- L'héparine II3

2. Comment conduire cette thérapeutique II4

- But de la thérapeutique anti-coagulante chez les brulés II4

- Tests biologiques de contrôle pour ce traitement II5

Conclusion II7

Bibliographie I22

I N T R O D U C T I O N

Nous savons que l'évolution clinique des brulures selon HARVIER, comporte trois grandes phases successives :

1° Une phase de choc et d'intoxication comportant des troubles humoraux très importants ;
- Hémoconcentration que l'on apprécie par la numération globulaire ou mieux par le taux d'hématocrite.
- Diminution de la masse sanguine : une brulure intéressant un sixième des téguments, diminue la masse sanguine de 10 %.
- Hypoprotidémie : le liquide exsudé au niveau de la brulure renferme jusqu'à 30 à 40 % des protides.

- Hyperazotémie avec diminution de la réserve alcaline.
- Diminution du chlore plasmatique.
- Hyperkaliémie.

2° Une phase d'infection d'origine externe survenant plus tardivement, car une brulure est initialement stérile.

3° Une phase de réparation aboutissant à la cicatrisation au fur et à mesure que "le mort se sépare du vif".

Depuis ces dix dernières années, de nombreuses études sur les brulés en particulier les travaux de A. MONSAINGEON (1) tant au point de vue clinique que biologique, ont montré des faits nouveaux :

Les accidents du choc initial chez les grands brulés ne sont plus la cause de la mort si une réanimation immédiate et bien conduite a été mise en oeuvre.

Par contre, le grave problème restant une menace constante pour les grands brulés, est le risque d'infection par des germes fréquemment rencontrés en milieu hospitalier et souvent résistants aux antibiotiques tels que les staphylocoque, entérocoque et pyocyanique. (3) (10) (16).

Enfin, les brulés présentent des troubles de l'Hémostase : leur étude sera le sujet de ce travail. A ce propos, un bref rappel de l'historique des thromboses chez les brulés, nous permettra de situer le problème.

Plusieurs études cliniques faites chez les brulés, ont mentionné ces complications thrombotiques qui surviennent souvent dans les jours suivant la brulure et en assombrissent le pronostic.

Ainsi PESSEREAU (44) dès 1961 en relève 17 % dans une statistique de 234 brulés.
GUIMBRETIERE et LE BEAUPIN (31) retrouvent à peu près les mêmes pourcentages en 1966 : 16 % chez 94 brulés, surtout lorsque les lésions sont du 3° degré.

Souvent il n'y a que des modifications biologiques de l'hémostase :

- En effet, de nombreux travaux ont montré une hypercoagulabilité et depuis 5 ans, plusieurs publications auxquelles nous aurons à faire référence, ont précisé ce sujet.

A l'occasion de techniques récentes, il nous a semblé intéressant de présenter une synthèse de ces recherches menées depuis 5 ans au laboratoire d'hémostase du centre de transfusion et de réanimation de l'armée " Jean JULLIARD" (Division d'hémobiologie du centre de recherches du service de santé des armées, chef de service : J. MIGNE).

Nous procéderons en premier lieu à un rappel le plus bref possible, des notions actuelles de l'hémostase dans la mesure où celles-ci nous serons ultérieurement indispensables pour expliquer cette hypercoagulabilité.

Ensuite, après avoir fixé l'importance des complications thrombotiques chez les brulés, nous présenterons le matériel utilisé, les techniques employées et les résultats obtenus.

Enfin, dans un chapitre d'interprétation et de discussion, nous essaierons d'établir les bases modernes de cette hypercoagulabilité et très rapidement les déductions thérapeutiques qui en découlent.

RAPPELS DES NOTIONS D' HEMOSTASE

La fonction d'hémostase a un double but :

- d'une part, éviter une perte sanguine : c'est la lutte contre l'hémorragie.

- d'autre part, maintenir le sang circulant dans son état physiologique liquide : c'est la lutte contre l'état d'hypercoagulabilité et se traduction clinique, la thrombose.

De ces 2 fonctions de l'hémostase, seule la seconde nous intéressera ici. En effet, elle est le résultat d'un strict équilibre permanent entre deux phénomènes antagonistes :

- d'une part, la coagulation qui permet la formation d'un réseau de fibrine.

- d'autre part, la fibrinolyse qui au contraire, aboutit à la destruction de celui-ci.

I - La coagulation plasmatique ou formation du caillot

I°/ Ses processus en sont bien connus depuis les classiques schémas de MORAWITZ selon lesquels on distingue trois phases successives mais en réalité très intriquées.

VOIR FIG. N° I

a) LA THROMBOPLASTINOFORMATION

- c'est une longue chaine de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de thromboplastine active ou prothrombinase.

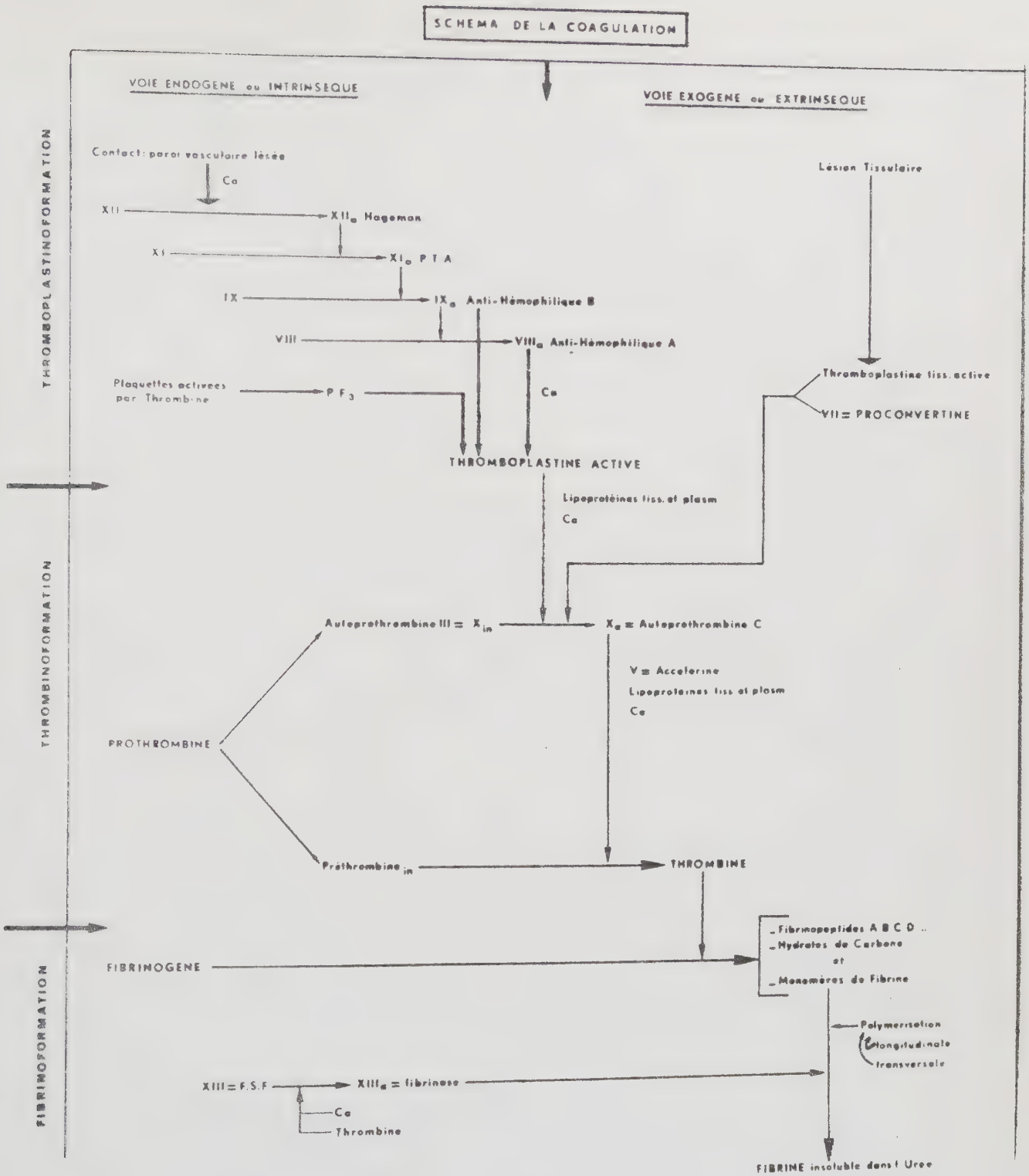

SCHEMA DE LA COAGULATION
VOIE ENDOGENE ou INTRINSEQUE
VOIE EXOGENE ou EXTRINSEQUE
THROMBOPLASTINOFORMATION
Contact: paroi vasculaire lésée
Ca
XII
XII$_a$ Hageman
XI
XI$_a$ P T A
IX
IX$_a$ Anti-Hémophilique B
VIII
VIII$_a$ Anti-Hémophilique A
Plaquettes activees par Thrombine
P F$_3$
Ca
Lésion Tissulaire
Thromboplastine tiss. active
VII = PROCONVERTINE
THROMBOPLASTINE ACTIVE
Lipoprotéines tiss. et plasm
Ca
THROMBINOFORMATION
Autoprothrombine III = X$_{in}$
X$_a$ = Autoprothrombine C
V = Accelerine
Lipoproteines tiss et plasm
Ca
PROTHROMBINE
Préthrombine$_{in}$
THROMBINE
FIBRINOFORMATION
FIBRINOGENE
_Fibrinopeptides A B C D ..
_Hydrates de Carbone
et
_Monomères de Fibrine
Polymerisation
Longitudinale
transversale
XIII = F.S.F
XIII$_a$ = fibrinase
Ca
Thrombine
FIBRINE insoluble dans l Uree

FIG. 1

- La formation de cette thromboplastine active se fait obligatoirement dans l'organisme humain par deux voies différentes et complémentaires :

I) LA VOIE ENDOGENE OU INTRINSEQUE

- Ainsi dénommée car elle ne fait appel qu'à des facteurs plasmatiques et plaquettaires.
- A l'origine de ce mécanisme, on constate que l'activation du facteur contact de HAGEMAN (F.XII) au niveau de la surface vasculaire lésée, entraine une réaction en chaine aboutissant à la formation de la thromboplastine active.
- A ces réactions successives participent les facteurs XI ou prothromboplastine antécédent, IX ou antihémophilique B et VIII ou antihémophilique A.

  Ces deux derniers facteurs globuliniques s'associent à des facteurs phospholipidiques d'origine plaquettaires connus sous le nom de prothromboplastine plaquettaire ou P.F. 3 pour former la thromboplastine active.

  Cette thromboplastine complète active le facteur Stuart (X), lequel permet l'activation en thrombine de la prothrombine présente dans le plasma sous forme inactive la préthrombine.
- A ce sujet qu'il nous soit permis de préciser que tous ces facteurs ont été isolés du plasma sous forme inactive: l'autoprothrombine III et la préthrombine de SEEGERS (49)

2) LA VOIE EXOGENE OU EXTRINSEQUE :

- Ainsi appelée parcequ'elle met en jeu une thromboplastine tissulaire nécessaire, en présence du facteur VII (Proconvertine) à l'activation du facteur Stuart (X) ; ce dernier permet alors l'activation de la prothrombine en thrombine.

- La libération de thromboplastine tissulaire peut être très importante chez les brûlés et dépend de l'étendue des brûlures.

b) LA THROMBINOFORMATION

- C'est la transformation de la prothrombine, protéine plasmatique synthétisée par le foie en présence de vitamine K, en thrombine sous l'influence :
  I) d'une part de l'enzyme "prothrombinase endogène et exogène activée.
  2) d'autre part, de divers facteurs plasmatiques (calcium et proaccélérine) ainsi que de phospholipides plaquettaires (PF 3) et tissulaires.
- L'action de cette thrombine est d'ailleurs équilibrée par la présence de certaines anti-thrombines naturelles, telle l'anti-thrombine III physiologique à action progressive.

c) LA FIBRINOFORMATION

- C'est la transformation du fibrinogène en fibrine sous l'action de l'enzyme protéolytique qu'est la thrombine.
- Cette fibrinoformation se fait en trois temps :
  I) d'abord formation de monomères de fibrine par action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène.
  2) Ensuite formation de polymères de fibrine solubles dans l'urée par polymérisation longitudinale et transversale des monomères de fibrine.
  3) Enfin, formation de fibrine stable, insoluble dans l'urée et dans m'acide monoiodacétique, sous l'action du facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F. ou F. XIII), lui-même activé par la thrombine et le calcium

- L'action de la thrombine sur le fibrinogène a pour résultat la formation de fibrine dont nous venons de parler, mais aussi de diverses polypeptides de dégradation appelés fibrinopeptides dont certains (et surtout les fibrinopeptides C et D) ont une action franchement fibrinolytique.

II° On sait qu'à chacune des étapes interviennent deux types de facteurs :

A - DES FACTEURS PLASMATIQUES :

Il y en a 13 en tout, que nous n'étudierons pas ici.

B - DES FACTEURS PLAQUETTAIRES:

De connaissance plus récente, parmi lesquels nous ne retiendrons que : - le P.F. 3
- le P.F. 4

1/ Le P.F. 3 ou facteur plaquettaire 3

Ce phospholipide, libéré par les plaquettes au cours de la phase initiale de la coagulation, aurait un rôle de catalyseur de surface lors de l'activation de la thromboplastine.

2/ Le P.F. 4 ou facteur anti-héparine plaquettaire 4

a) Mise en évidence de ce facteur :

- Après avoir été longtemps confondu avec le facteur thromboplastinique plaquettaire 3, ce P.F.4 fut caractérisé par DEUSTCH et COLL. (12) en 1955 puis isolé en 1961 sur colonne de DEAE cellulose par DEUSTCH et KAIN (13), enfin obtenu à l'état purifié par les mêmes auteurs (14) et par NIEWIAROWSKI et COLL. (41)

b) Propriétés de ce facteur

- C'est une glycoprotéine de haut poids moléculaire jouant un rôle dans divers syndromes comme l'ont montré LIPINSKI et COLL; (21)

Celle-ci possède la propriété de neutraliser l'action anti-coagulante de l'héparine et en particulier son effet sur le temps de thrombine.

- Il semble que ce facteur anti héparine plaquettaire 4 intervienne :

  1° D'une part à l'état physiologique, en neutralisant dans des proportions convenables l'héparine physiologique naturelle libérée dans le sang par les mastocytes et les péricytes, ainsi qu'au niveau des granulations basophiles de certains polynucléaires.
  En conséquences, une augmentation d'activité de ce facteur 4 peut favoriser un procéssus thrombotique ou du moins une tendance à la thrombose.

  2° D'autre part, lors de l'héparinothérapie en I.V. ou en S/C, de la même façon que précédemment.

  - Ce P.F. 4 expliquerait, comme l'ont montré MIGNE et COLL. (32) qu'il faille injecter lors d'accidents thrombotiques de fortes doses d'héparine, pour obtenir seulement une légère hypocoagulabilité, car l'effet curatif de l'héparine serait directement fonction du seuil d'activité de ce P.F. 4.

II - LA FIBRINOLYSE

- Elle fut découverte par DASTRE vers 1600.
- Jusqu'à ces dernières années, la fibrinolyse passe pour être une complication hémorragique lors d'interventions chirurgicales.

- La fibrinolyse est l'ensemble des processus conduisant à la dissolution du caillot de fibrine, grâce à l'action d'un enzyme protéolytique apparaissant dans le sang circulant : la plasmine.

- On sait qu'il existe une fibrinolyse physiologique dont les différents facteurs ont été précisés ces 20 dernières années surtout par les travaux d'ASTRUP (2).

1° Schéma de la fibrinolyse selon ASTRUP

VOIR FIG. 2

2° Interprétation de ce schéma

a Le plasminogène.

C'est une globuline :

- Synthétisée au niveau des cellules éosinophiles de la moelle osseuse.
- Présente dans le sérum ou dans le plasma.
- Présente dans la fraction III de COHN.

Migrant avec des B2 globulines.

- Transformée par divers activateurs en un enzyme actif, capable de lyser le fibrinogène et la fibrine "in vivo" et "in vitro" : la plasmine.

b Les activateurs du plasminogène

I Activateurs directs tissulaires :

- Ils sont localisés au niveau de l'endothélium des vaisseaux et dans différents organes : pancrés, thyroïde, prostate, surrénales, poumons, utérus, méninges et coeur, siègeant au niveau de leurs microsomes et lysosomes comme l'ont montré les travaux de MIRE et Coll. (31)

- On trouve également ces activateurs dans certaines secrétions biologiques de l'organisme humain : salive, lait, larmes et liquide séminal.
- L'urokinase, secrétée par le tissu rénal dans les urines, est un activateur direct du plasminogène.

2 Les activateurs indirects :

- Ce sont d'une part, les activateurs d'origine bactérienne telle la streptokinase, activateur non physiologique du plasminogène en plasmine, produit par des cultures de streptocoques B hémolytiques ; d'autre part, diverses kinases tissulaires.
- Ces activateurs indirects sont responsables de l'activation du plasminogène en plasmine au moyen de l'activation préalable du proactivateur.

c Le proactivateur.

- Il fut décrit par CHRISTENSEN et MAC LESD (8) pour rendre compte du comportement particulier de la streptokinase vis à vis du système fibrinolytique de l'homme et du boeuf.
- En effet, l'adjonction de streptokinase à un ensemble fibrinogène - plasminogène humain provoque l'activation du plasminogène en plasmine qui lyse la fibrine, alors que cette même adjonction sur du fibrimogène - plasminogène bovin est sans effet.
- Il s'en suit que la streptokinase n'a un rôle activateur de la fibrinolyse que lorsqu'elle peut agir sur un substrat : le proactivateur que l'on trouve chez l'homme.

- Le proactivateur est une euglobuline thermolabile.

d La plasmine

- C'est un enzyme protéolytique capable d'hydrolyser diverses protéines et en particulier le fibrinogène, la fibrine et deux facteurs de coagulation : les facteurs V et VIII.
- La plasmine rompt les liaisons arginine-lysine de la fibrine et du fibrinogène pour donner "in vivo" des produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (P.D.F.) possédant une action inhibitrice (de type anti-thrombine VI) sur la coagulation et en particulier sur la fibrinoformation.
- La libération permanente et physiologique de plasmine a pour conséquence l'hydrolyse partielle du fibrinogène avec élaboration concomittante de P.D.F.

e Les produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine.

- Les P.D.F. ont une double origine :

I/ d'une part, au cours de la fibrinoformation.

- en effet, nous avons vu que la thrombine scinde le fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides.
- Certains de ces fibrinopeptides et surtout les peptides C et D, ont une action fibrinolytique permettant l'élaboration de P.D.F.

2/ D'autre part, au cours de la fibrinolyse.

- En effet, la plasmine, hydrolyse le fibrinogène ou la fibrine ; il y a alors élaboration de P.D.F.

VOIR FIG. 2

- Le point d'action de ces P.D.F. est doublé :

1° / D'une part, il diminue l'action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène, ce qui se traduit par un allongement du temps de thrombine d'où leur nom d'anti-thrombine VI.

2° / D'autre part, Ils se lient aux monomères de fibrine pour former les complexes solubles de monomères de fibrine (C.S.M.F.) comme l'ont montré LIPINSKI et COLL. (20)

f Les inhibiteurs de la fibrinolyse : Ils sont de 2 types

I/ D'une part, les antiactivateurs :

- Ce sont les inhibiteurs de l'activation du plasminogène, d'origine tissulaire et plasmatique.

- Un corps de nature chimique réalise le même type d'action : l'acide { Amino-Caproïque.

2/ D'autre part, les anti-plasmines :

- Ce sont des protéines synthétisées au niveau de différents parenchymes, en particulier au niveau de la parotide et du pancréas mais aussi dans d'autres viscères où leur présence est associée ou non à celle d'activateurs, citons les poumons et le coeur. (MIGNE et COLL) (37)

- Les anti-plasmines d'origine parotidienne et pancréatique sont connus sous le nom d'inhibiteurs de Kunitz et FREY.

FIBRINOLYSE

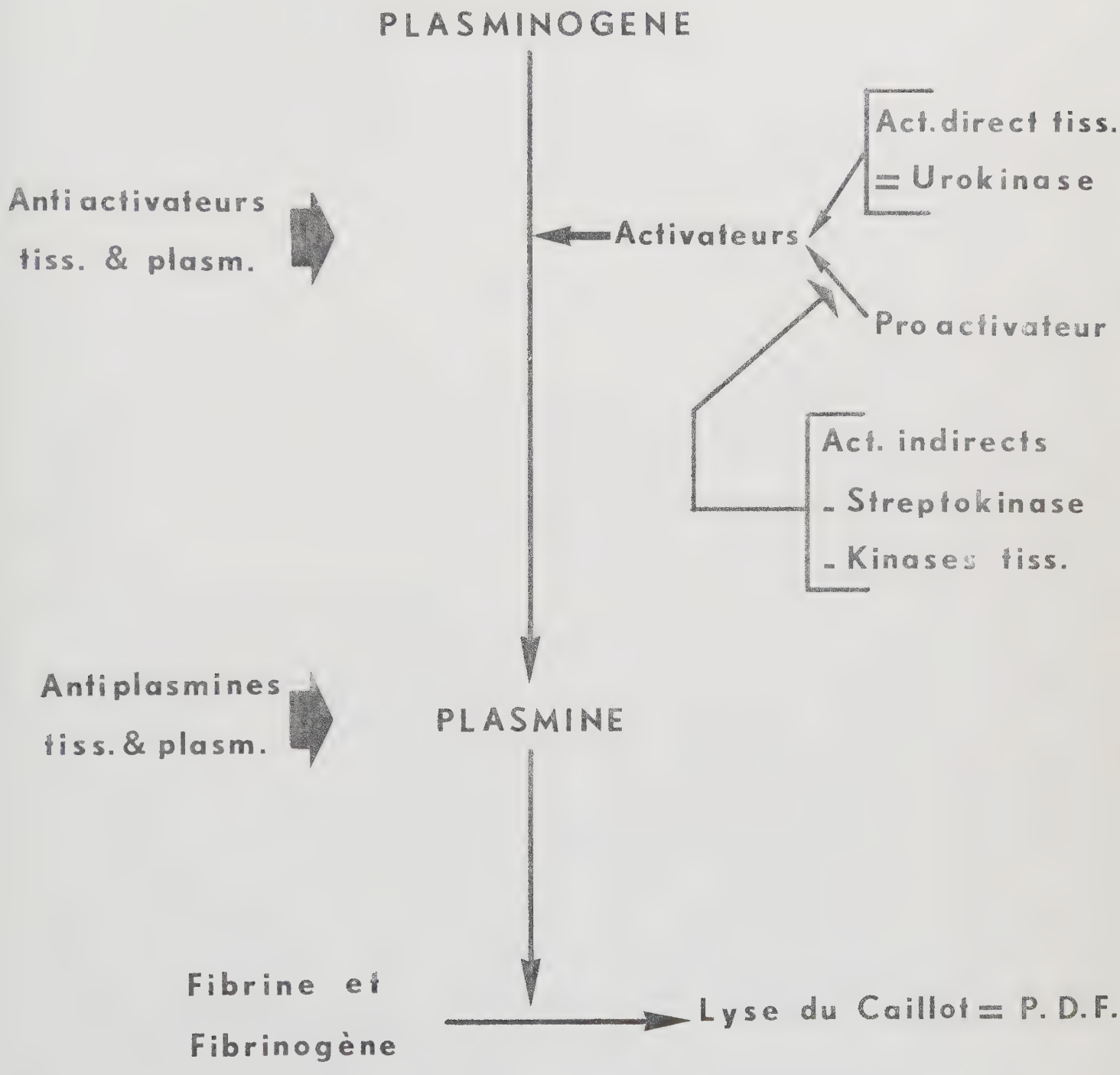


Fig. 2

III - FORMES d'équilibre des systèmes de coagulation et de fibrinolyse : notion de complexes solubles de monomères de fibrine C.S.M.F..

I° Formation des C.S.M.F.

- LIPINSKI et COLL. (20) ont montré que les P.D.F. se combinent aux monomères de fibrine, dont nous avons vu l'élaboration, pour former des C.S.M.F.

VOIR FIG. 3

- L'origine des C.S.M.F. nécessite donc un rapport entre la fibrinoformation par les monomères de fibrine et la fibrinolyse par les P.D.F.
- Les C.S.M.F. sont donc la forme d'équilibre entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse.

2° Leurs propriétés.

Les C.S.M.F. ont la particularité capitale de ne pouvoir être coagulés par la thrombine, mais d'être précipités en réseau fibrineux par :

- Le sulfate de protamine "in vitro"
- Le P.F. 4 "in vitro" et "in vivo comme l'ont montré LIPINSKI et NIEWIAROWSKI (21)

3° Rôles des C.S.M.F.

a Les C.S.M.F. jouent un rôle important dans le temps pariétal de l'hémostase c'est-à-dire au niveau de la paroi vasculaire.

b En effet, le temps pariétal de l'hémostase repose sur la structure fonctionnelle du capillaire (MIGNE et COLL) (34)

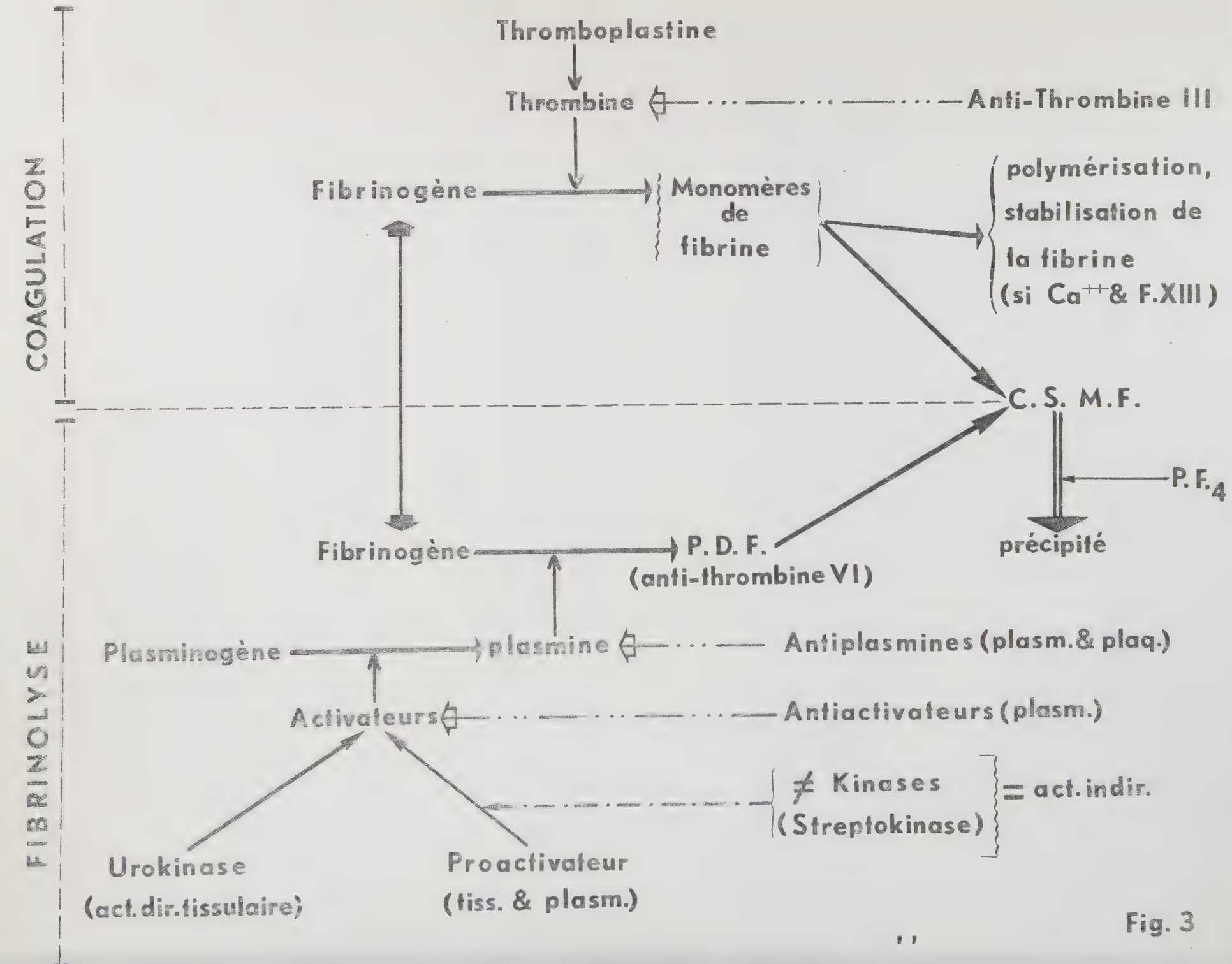

COAGULATION
FIBRINOLYSE
Thromboplastine
Thrombine
Anti-Thrombine III
Fibrinogène
Monomères de fibrine
polymérisation, stabilisation de la fibrine (si Ca++ & F.XIII)
C. S. M.F.
P. F.4
précipité
Fibrinogène
P. D. F. (anti-thrombine VI)
Plasminogène
plasmine
Antiplasmines (plasm. & plaq.)
Activateurs
Antiactivateurs (plasm.)
≠ Kinases (Streptokinase)
= act. indir.
Urokinase (act. dir. tissulaire)
Proactivateur (tiss. & plasm.)

Fig. 3

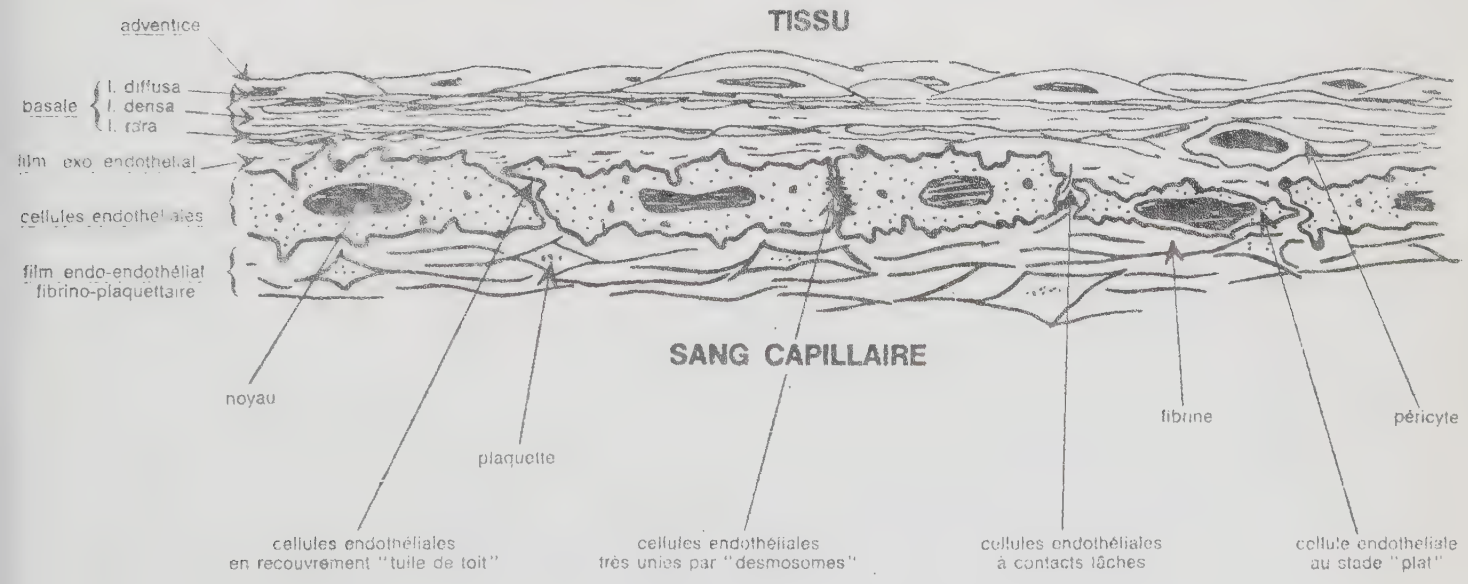
I Selon les travaux de MAJNO et PALADE en 1961 (22) la paroi des vaisseaux capillaires comme le montre la FIG. 4 présente de l'extérieur vers l'intérieur, trois couches :

1. La tunique adventice.
2. La membrane basale.
3. L'endothélium cellulaire.

FIG. 4

(Représentée avec l'autorisation des auteurs : J.C. BERNARD, J. MIGNE et COLL.)

SCHEMA DE L'ORGANISATION DE LA PAROI CAPILLAIRE
(Coupe longitudinale)



Extrait du Capillaire et sa pathologie p. 23

2 Mais depuis les travaux de COPLEY en 1963 (9), on sait que la paroi interne des vaisseaux capillaires est revêtue d'un film endo-endothélial de fibrine jouant un rôle important dans la résistance capillaire.

- Ce film provient de l'activation du système de coagulation par les sucs tissulaires thromboplastinoformateurs, ce qui a pour conséquence l'élaboration d'un réseau de fibrine.
- En fait, les travaux de NIEWIAROWSKI et COLL (42) ont montré qu'il s'agissait vraisemblablement non pas d'une fibrine insoluble telle qu'on la connait dans la structure du caillot mais d'une fibrine soluble non polymérisée, faite de monomères de fibrine de même antigénicité que la fibrine.

  Ces monomères de fibrine ont été mis en évidence par COPLEY grâce à des techniques d'immuno-fluorescence (9) utilisant des immums sérums de lapin anti-fibrine humaine marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine.
- Nous avons vu qu'il existe une libération permanente et physiologique de plasmine provoquant l'hydrolyse de fibrinogène ou de la fibrine avec élaboration concomittante de P.D.F.
- Ces notions connues, il nous est facile de comprendre que ce film endo-endothélial de fibrine est en constant remaniement. Ce remaniement est entretenu en permanence par le jeu antagoniste mais équilibré à l'état physiologique normal, de la coagulation (formation de monomères de fibrine) et de la fibrinolyse (formation de P.D.F.).

IV - Théorie moderne de la thrombose.

- C'est parcequ'il y a destruction permanente du film endo-endothélial de fibrine par ailleurs constamment formé, que la paroi vasculaire garde son caractère hydrofuge ; ceci se traduit par l'absence d'activation du facteur HAGEMAN (F. XII).

- S'il apparait un déséquilibre au niveau de ce film, la paroi capillaire n'est plus harmonieuse ; elle perd son caractère hydrofuge, ce qui favorise alors la formation d'un thrombus à son niveau.

- Ce déséquilibre peut avoir une triple origine :

  1° / Une hyperactivité du système de coagulation par exagération de secrétion des sucs tissulaires thromboplastinoformateurs.
  - Dans ce cas, le réseau de fibrine est trop important pour qu'il soit détruit par la fibrinolyse physiologique. Il s'en suivra une activation du F. XIII avec déclenchement du système de coagulation ainsi que l'élaboration du "clou plaquettaire" de HAYEM par hyperagrégabilité plaquettaire? Toutes les conditions sont alors requises pour qu'un caillot se forme.

  2° / Une disparition de la fibrinolyse physiologique.
  - Les P.D.F. formés au cours de la fibrinolyse physiologique grâce aux peptides lytiques C et D, sont insuffisants pour se lier à tous les monomères de fibrine constituants le

film endo-endothélial de fibrine.

L'activité fibrinolytique étant très faible, le feutrage de monomères de fibrine est trop ample puisque non détruit régulièrement et ainsi il peut y avoir perte du caractère hydrogufe et élaboration d'un thrombus : Ainsi se formeront sur la paroi interne des vaisseaux, des dépôts fibrineux qui pourront être le point de départ d'une thrombose caractérisée biologiquement par :

- Une augmentation des C.S.M.F.
- Une diminution et même une disparition des P.D.F.

3° / Enfin il peut y avoir simultanément augmentation de l'élaboration de fibrine et effondrement de l'activité fibrinolytique ; l'hypercoagulabilité est alors encore plus nette que précédemment et la tendance thrombogène plus affirmée.

A l'opposé : diminution de la coagulation, augmentation de l'activité fibrinolytique peuvent amener, l'une ou l'autre, une hémorragie diffuse ou un purpura : c'est alors que :

- les C.S.M.F. sont diminués
- les P.D.F. augmentés.

Ainsi, nous voyons que l'état du film endo-endothélial de fibrine, c'est-à-dire en fait de l'état de la paroi du vaisseau, dépend la survenue d'un syndrome hémorragique ou d'une thrombose, les 2 anomalies externes de l'hémostase.

V - Conclusion générale :

1° / Une thrombose peut donc provenir :

1. Soit d'une augmentation de l'activité du système de coagulation, le système fibrinolytique restant normal.
2. Soit d'une diminution de l'activité du système fibrinolytique, le système de coagulation restant normal.
3. Soit d'une modification des 2 systèmes conjointement
   - Augmentation de l'activité du système de coagulation.
   - Diminution de l'activité du système fibrinolytique.

2° / C'est sous cet angle que nous envisagerons les différentes modifications de la coagulation lors du traumatisme que constitue la brulure.

M A T E R I E L S ET M E T H O D E S U T I L I S E S

I - LES MALADES AYANT FAIT L'OBJET DE CETTE ETUDE

A Les malades étudiés

- Ils sont au nombre de 45 et proviennent tous du Centre Interarme des brulés de l'armée, Hopital d'instruction des Armées - PERCY - CLAMART.

- Il s'agit de brulés :

  I/ Des deux sexes : - 40 hommes
  - 5 femmes.

  2/ De tous âges : - 17 de moins de 20 ans
  - 14 entre 20 et 40 ans
  - 10 de 40 à 60 ans
  - 4 de plus de 60 ans.

  3/ Présentant des brulures de gravité diverse :

  a Selon la profondeur des brulures :

  - 0 du I er degré seul
  - 9 du 2 ème degré seul
  - 9 du 3 ème degré seul
  - 13 des Ier et 2ème degré associés
  - 14 des 2 ème et 3 ème degré associés.

  b Selon l'étendue des brulures.

  Pour la clarté de l'exposé nous classerons les brulés en 4 groupes :
  - I. inférieurs à 15 % ..... 17 cas
  - 2. compris entre 15 à 40 % ..... 21 cas
  - 3. compris entre 40 à 60 % ..... 5 cas
  - 4. supérieurs à 60 % ..... 2 cas.

B Les prélévements sanguins.

1° Ils doivent être fait le matin à jeun.

2° La pontion veineuse doit être franche pour éviter de fausser les résultats par une éventuelle libération de thromboplastine tissulaire ; il faut donc de préférence utiliser une aiguille à plateau et ne pas utiliser les premières gouttes de sang.

3° Il faut recueillir le sang dans des flacons de verre siliconés, ce qui évite l'activation du facteur contact (F XIII) et sur une solution anti-coagulante à base de citrate de sodium à 9% à raison de 0,5 ml de citrate pour 9,5 ml de sang. Une partie du sang ainsi recueilli sur citrate à 9 %, sert à tous les tests exécutés en verre ordinaire, une autre partie de ce prélévement sanguin (5ml environ) est transvasé dans un tube de verre siliconé contenant 0,8 ml de citrate à 2,38 % et sert à réaliser les tests en tube siliconés ainsi que le thrombélastrogramme.

4° On prélevera aussi du sang sur un tube à essai ordinaire sans anti-coagulant, pour obtenir du sérum qui nous servira essentiellement au dosage de l'antithrombine III ainsi qu'à la recherche des P.D.F.

II LES TECHNIQUES UTILISEES POUR EXPLORER LA CRASE SANGUINE

Compte tenu des notions que nous venons de rappeler brièvement et pour les commodités de l'exposé, nous distinguerons :

1°) Les tests qui permettent d'étudier l'état de coagulation globale des brulés.

2°) Des tests d'hémostase plus élaborés qui permettent d'étudier chaque étape du système de coagulation.

3°) Des techniques beaucoup plus récentes qui permettent d'étudier l'activité du système fibrinolytique et ses divers facteurs.

4°) Très récemment, ont été élaborées des techniques permettant une étude de l'équilibre entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse.

5°) Enfin, certaines techniques s'adressent plus particulièrement aux facteurs plaquettaires : P.F.4. et adhésivité plaquettaire.

A Détermination de l'état de coagulabilité globale

a - Le temps de HOWELL en tube ordinaire

- Il mesure le temps de coagulation d'un plasma décalcifié, par récalcification avec du calcium à M/40; Le sang est recueilli sur citrate de calcium à 9%.
- En pratique, il suffit de mettre 0,I ml de calcium M/40 dans 0,I ml de plasma riche en plaquettes (P.R.P.) du malade, pour que celui-ci coagule dans un tube de verre ordinaire.
- Pour un sujet normal le temps de HOWELL varie entre 2' 15" et 2' 30".

b - Le temps de HOWELL en tube siliconé :

- C'est un temps de HOWELL sensibilisé permettant de mettre en évidence un léger déficit de la coagulation.
- Dans le cas présent, on mesure le temps de HOWELL dans un tube de verre siliconé. Le sang est recueilli sur citrate de Sodium à 2,38 %.
- Le temps de HOWELL siliconé atteint une valeur normale de 6'30" à 7'. Il est plus long que le temps de HOWELL en verre ordinaire. Ceci est dû à un retard d'activation du facteur contact de

HAGEMANN (F. XII).

c Le Thrombo - dynamogramme :

I PRINCIPE

- Il est réalisé selon la technique habituelle de HARTERT en utilisant du plasma riche en plaquettes (P.R.P.) obtenu par décantation du sang total, recueilli dans un tube de verre siliconé contenant du citrate à 9% et ensuite à 2,38%.
  Ce P.R.P. du malade est alors récalcifié avec du calcium à I,29% dilué au tiers ;
- On dépose dans une cuve en acier non mouillant, 0,25 ml de P.R.P. à étudier, on y ajoute 0,I ml de chlorure de calcium à I,29 % dilué au tiers pour déclancher la coagulation.
- La cuve elle-même est animée d'un mouvement de rotation en va et vient, Lorsque les premières fibres de fibrine se forment elles se tendent entre les parois de la cuve et le contour d'un plongeur préalablement descendu dans la cuve.
  Dès lors, le plongeur immobile au départ, se solidarise avec les mouvements de la cuve et, par ces rotations sur lui-même, dans un sens puis dans l'autre, imprime des mouvements à un miroir réfléchissant un faisceau lumineux, le rayon réfléchi va impressionner une pellicule photographique et l'on obtient directement un tracé appelé thromboélastogramme ou thrombodynamogramme. Ce dernier terme a le mérite d'insister sur la particularité de cet exa-

men, à savoir la représentation dynamique de la succession des phénomènes intervenant dans la coagulation.

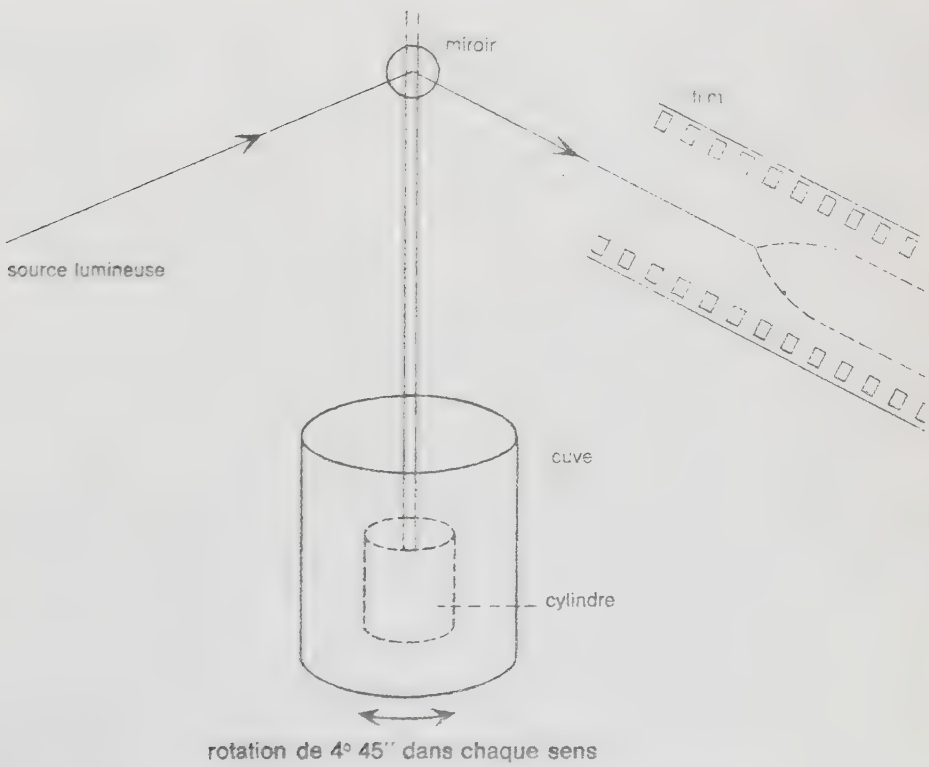
- Schéma du principe de l'enregistrement thrombélastographique :

VOIR FIG. 5

(Avec l'autorisation des auteurs :
J.G. BERNARD. J. MIGNE).

La capillaire et la pathologie page 79

PRINCIPE DE L'ENREGISTREMENT THROMBELASTOGRAPHIQUE

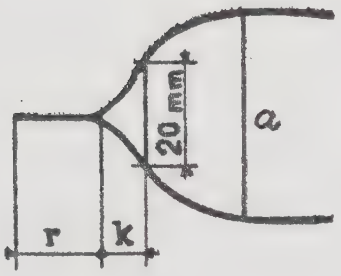


2/ LE TRACE NORMAL

a) Sur le tracé ainsi obtenu, on décrit plusieurs constances dont nous n'avons retenu que les 3 principales :

- deux constantes longitudinales : "r" et "k"
- une constante transversale : "a".

VOIR FIG. 6



b) La signification de ces 3 constantes est la suivante :

"r" : dépend principalement de la thromboplastinoformation : c'est le temps de réaction entre la récalcification et le tout début de l'élaboration de la fibrine.

"k" : Est influencé par la thromboplastinoformation et surtout la thrombinoformation ; c'est le temps d'élaboration de la fibrine.

"a" : C'est l'amplitude maximale, qui dépend de la teneur plasmatique en fibrinogène, en facteur stabilisant de la fibrine (F. XIII), du nombre de plaquettes ainsi que de leur pouvoir thrombodynamique.

c) Quelles sont les valeurs de ces constantes :

- pour "r" : valeur extrême : 25 à 3I mm

valeur moyenne : 28 mm

- pour "k" : valeur extrême : I0 à I2 mm
  valeur moyenne : II mm
- pour "a" : valeur extrême : 56 à 60 mm
  valeur moyenne : 58 mm

B / Les tests d'étape de la coagulation

a) Etude de la fibrinoformation

Dosage du fibrinogène par méthode pondérale :

I) Cette méthode est plus longue que la microméthode mais à l'avantage dêtre la plus rigoureuse.

2) Le principe de cette méthode est le suivant :
   - On transforme le fibrinogène plasmatique en fibrine insoluble par une solution de thrombine calcique.
   - Puis on sépare et on lave le coagulum de fibrine formé à l'eau, puis à l'alcool et enfin à l'éther.
   - Enfin, on détermine le poids de fibrine après séchage du coagulum à l'étuve à 80° pendant I heure.

3) Les valeurs normales sont les suivantes pour le sujet adulte : 2, 5 à 4 g/l de plasma

b) Etude de la thrombinoformation

I) Le temps de QUICK

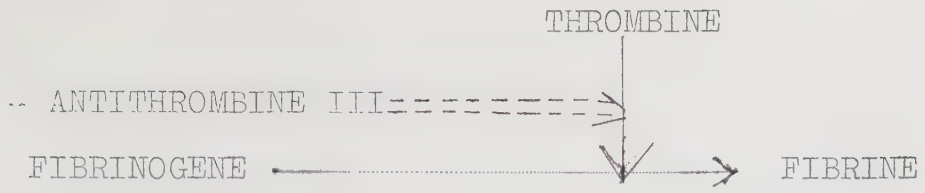
   - Selon la technique classique
   - On utilise la néoplastine "STAGO".

2) Dosage des cofacteurs

   - Selon la technique classique

3) Dosage des antithrombines III selon la technique de VON KAULA (I9)

I/ PRINCIPE



- De la thrombine est ajoutée à du sérum pur. Après 2'30" et 5' d'incubation à 37°, ce mélange est ajouté à parties égales à du fibrinogène à I %.
- Le temps de coagulation du fibrinogène mesure l'activité de la thrombine restante après contact et neutralisation partielle par l'antithrombine III contenue dans le sérum.
- La lecture se fait en 2 temps car l'antithrombine III physiologique a une action progressive. Son action inhitrice sur la coagulation est donc plus marquée au bout de 5 minutes d'incubation.

  Ceci est à opposer à l'action de l'antithrombine VI (P.D.F.) dite immédiate qui a un effet inhibiteur identique après 2'30" et 5' d'incubation.

2/ REACTIFS A UTILISER

a) La solution de fibrinogène à I %

- Pour obtenir 100 ml d'une solution de fibrinogène à I %, on doit dissoudre I,8 de fibrinogène lyophylisé POVIET dans 100 ml d'une solution de NACL à I,5 % en eau distillée puis chauffée à 37° jusqu'à dissolution complète et enfin filtrée.

b) La solution de thrombine à 100 unités par ml

- Dissoudre I flacon de 5ml de thrombine PARK DAVIS à 5 000 unités dans 45 ml de tampon OWREN KOLLER à ph 7,35 pour obtenir une solution à 100 unités par ml.

N.B. : Il faut conserver ces solutions congelées à - I5° C.

3/ TECHNIQUE DU DOSAGE DE L'ANTITHROMBINE III

a) Recueillir 5 ml de sang dans un tube ordinaire laisser coaguler le sang puis centrifuger 5' à 3 500 tours par minute et recueillir le sérum.

b) Préparation des solutions utilisées dans la réaction :

I) La solution A = thrombase à I00 unités par cc

2) La solution B se prépare dans un tube au bain-marie à 37 °.

- Mettre dans ce tube :
  0.50 ml de sérum du malade
  0.I0 ml de tampon OK
  0.I5 ml de la solution A
- Et déclencher alors un chronomètre car c'est à partir de cette solution B ayant subi une inculation à 37° pendant 2'30" et 5' que l'on dosera l'antithrombine III.

c) Les tubes blancs

- Ils servent à tester les 2 réactifs utilisés dans la réaction, c'est à dire le fibrinogène et la thrombase.
- Mettre 2 tubes au bain-marie à 37° et ajouter dans chaque, en déclenchant un chronomètre, 0,I ml de fibrinogène à I %.
- Dans le premier tube, incubé 2'30" à 37°, ajouter un index métallique et 0,2 ml de thrombase (solution A) et déclencher un autre chronomètre, noter alors le temps de coagulation du fibrinogène dans ce premier tube.

- On doit trouver normalement un temps de 5 à 8 secondes.
- On répète la même opération dans le 2éme tube de fibrinogène incubé 5' à 37°.
- Seul, ce 2éme tube servira à l'expression des résultats.

d) Dosage de l'antithrombine III chez le sujet normal

- Mettre dans 2 tubes à hémolyse au bain-marie électromagnétique à 37°, 0,I ml de fibrinogène à I %
- Ajouter dans le premier de ces 2 tubes, un index métallique puis 0,2 ml de la solution B incubé 2'30" à 37° en déclenchant un chronomètre. Noter alors le temps de coagulation dans ce premier tube.
- Refaire la même chose avec le 2éme tube de fibrinogène en y ajoutant 0,2 ml de la solution B incubé 5' à 37°.
- Seul, ce deuxième tube servira à l'expression des résultats.

4 / RESULTAT

- Le temps moyen de coagulation du fibrinogène a les valeurs suivantes :
  - après une incubation de 2' 30" : 50 sec
  - après une incubation de 5' : I min 20 sec.
- En effet, sur une population de 60 sujets normaux (donneurs du Centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée), nous constatons une variation du temps de coagulation due à la thrombine résiduelle s'étalant de 40 sec à I mn 30 sec.

VOIR FIGURE 7

- Nous considérons donc que le titre médian pour la population de 60 sujets témoins exprimés en secondes varie de 60 sec à 70 sec.

c) Etude de la thromboplastinoformation

- Elle est normalement évaluée par le test classique de BIGGS et DOUGLAS et le test de génération de la thromboplastine ou T.G.T.
- Mais compte-tenu des raccourcissements très importants des constantes longitudinales du tracé thrombélastographique chez les brûlés, la diminution de "r" nous a paru suffis ante pour mettre en évidence cette hyperactivité du stade précoce de la coagulation.

C / ETUDE DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

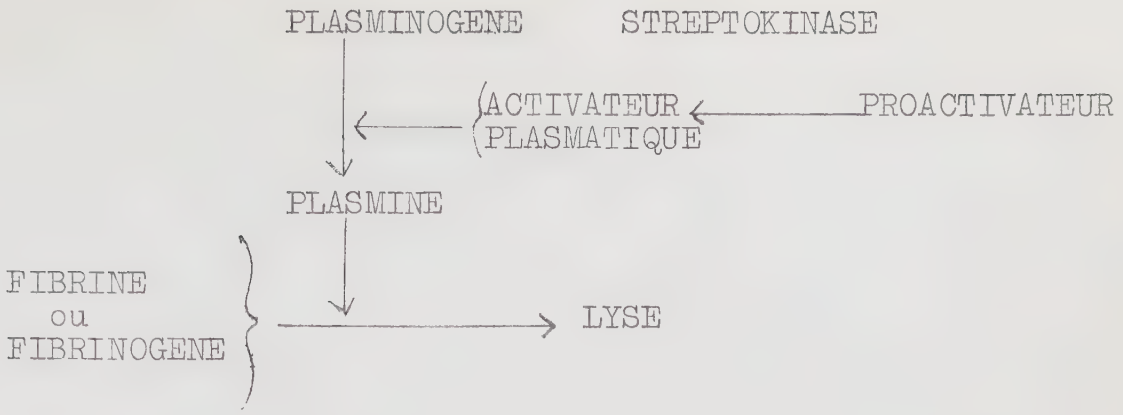
I°) Dosage du proactivateur plasmatique

Selon la méthode thrombélastographique de MIGNE et COLL (25) inspirée de la technique de BLIX en tube.

I/ PRINCIPE

- Le substrat est constitué par du fibrinogène bovin POVIET qui contient en plus du plasminogène mais pas du proactivateur. Ce proactivateur est amené dans la réaction par le plasma humain à examiner.

  La coagulation de l'ensemble est réalisée par de la thrombine tout en ajoutant de la streptokinase.
- Le thrombodynamogramme enregistre cette coagulation en prenant une amplitude définie ; peu à peu, le streptokinase transforme le proactivateur humain en activateur, lequel est responsable de l'activation du plasminogène en plasmine qui lyse le système :



- Dans cette réaction tous les réactifs sont mis en exécès de sorte que seul intervient le taux de pro-activateur apporté par le malade.
- Le plasma à étudier est utilisé à différentes dilutions I/80, I/I60 et I/320 pour que les antistrepto-kinases ne puissent fausser le résultat.

II MATERIEL UTILISE

- Le plasma déplaquetté (P.D.P.) obtenu par centrifugation du sang recueilli sur citrate à 9%, est apporté à trois dilutions différentes dans du tampon OK.
- Le fibrinogène bovin POVIET.
  On utilise une solution de I,5 % dans du Na.Ce à I,5% stoché dans des tubes sous un volume de I ml mis au congélateur.
- Le cocktail de coagulation lyse comprend :
  - 0,9 ml de tampon OWREN KOLLER.
  - I ml de thrombase pure à 20 unités / ml.
  - 0,I ml de solution de streptase à I000 unités/ml.
    et par conséquent ce cocktail contient de la streptase à 50 unités /ml et de la trombase à I0 unités / ml.

III TECHNIQUE

- Mélanger I ml de chacune de ces 3 dilutions de plasma

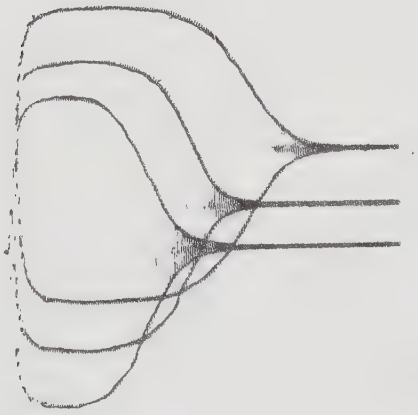
avec I ml de solution de fibrinogène.

- Placer 0,25 ml des 3 mélanges dans 3 cuves du thromboélastrographe. Ajouter dans chacune des cuves, 0,I ml de cocktail de coagulation lyse, ce dernier devant être préparé extemporanément.

N.B. Manipuler très vite ensuitecar la thrombine et la streptokinase s'inhibent l'un l'autre.

IV RESULTAT ET INTERPRETATION

VOIR FIG. 8



- On définit une constante de lyse en mm, représentée par la longueur mesurée depuis le début de la coagulation jusqu'à la lyse complète.

Les valeurs normales en sont les suivantes :

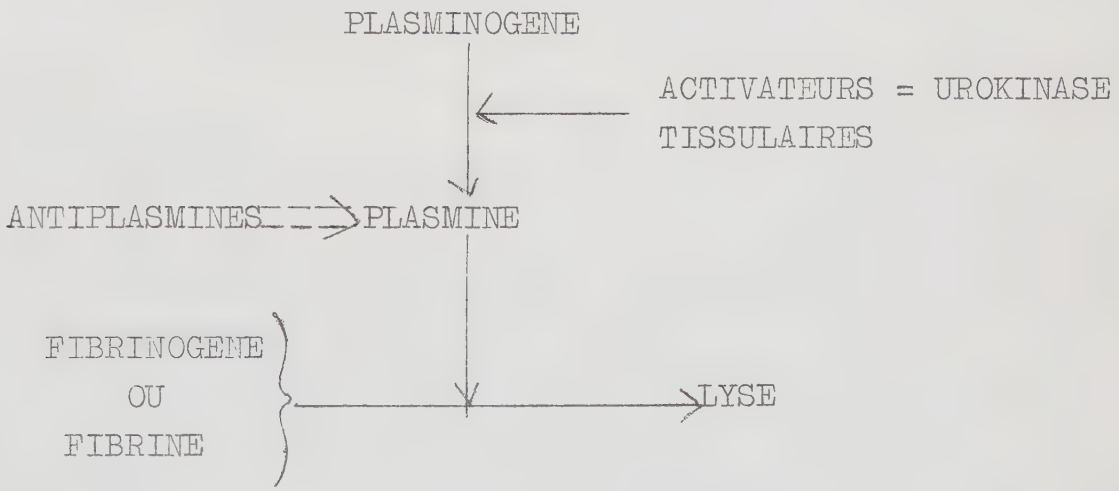
- 20 à 25 mm pour la dilution au I/80
- 25 à 30 mm " " " " I/160
- 35 à 40 mm " " " " I/320

- Il faut noter que la lyse est d'autant plus rapide que ce proactivateur est plus abondant ou plus puissant :
  - Constante de lyse en mm diminue si le proactivateur augmente.
  - Constante de lyse augmente si le proactivateur diminue.

2° Dosage des inhibiteurs de la fibrinolyse :

I PRINCIPE

- On dose les antiplasmines dans le plasma déplaquetté du malade selon la méthode thrombélastographique de RABY et BERTRAND (5)



- On doit toujours faire un sujet témoin et un témoin d'activité Urokinase sur le substrat fibrinogène-plasminogène utilisé dans la réaction.

2 MATERIEL UTILISE

- Le sang est recueilli sur citrate à 9 % dans des tubes non siliconés.
- Le P.D.F. recueilli après double centrifugation à 3 000 tours pendant IO minutes est ensuite dilué au I/IO en tampon OK pour ne pas obtenir de tracé trop long.
- On utilise du fibrinogène bovin POVIET à I,5 %
- Le cocktail de coagulation lyse comprend :
  - thrombase à 20 unités/ml ..... I ml.
  - tampon d'OWREN KOLLER ..... 0,9 ml.
  - Urokinase à IOOO /ml ..... 0,I ml.

  Et par conséquent ce cocktail contient de l'Urokinase à 50 unités /ml et de la thrombase à IO unités /ml

  N.B. Diluer la thrombase dans de l'eau physiologique : I ampoule à 500 unités dans 5 ml d'eau physiologique.

3 TECHNIQUE

- Mélanger I ml de plasma du malade dilué au dixième avec I ml de solution de fibrinogène, en placer 0,25 ml dans la cuve du thrombélastographe et y ajouter 0,I ml de cocktail coagulation lyse.
- Pour le sujet témoin, on fait de même avec un plasma témoin.
- Pour le témoin d'activité Urokinase sur le substrat fibrinogène-plasminogène, on remplace un ml de plasma par I ml de tampon OK.

4 COURBE OBTENUE CHEZ UN SUJET NORMAL

VOIR FIGURE 9

Si M = plasma du malade
T = plasma du témoin
R = témoin d'activité Urokinase sur le substrat fibrinogène-plasminogène.

5 RESULTAT ET INTERPRETATION

- Le malade ayant une constante de lyse à peu près identique à celle du plasma témoin mais supérieure à celle du témoin Urokinase, est dit normal.

D - Tests permettant l'étude de l'équilibre entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse.

I° Etudes des produits de dégradation de fibrinogène P.D.F.

I PRINCIPE

On met en évidence les P.D.F. soit :

a) par immunodifusion sur lame de gélose selon la méthode d'OUCHTERLONY, méthode que nous utiliserons

b) par immunoélectrophorèse selon la méthode de SALMON

Pour ces 2 types de réactions :

I/ l'antigène utilisée est du sérum de brulé, sérum frais ou conservé par congélation.

2/ L'anticorps utilisé est du sérum de lapin ou de chèvre immunisé avec des préparations de fibrinogène humain purifié et dépourvu de plasminogène.

c) Par une autre méthode apparement très intéressante, qui se propose de caractériser et de doser le P.D.F. par la technique d'inhitition d'Hémagglutination mise au point par MERSKY.
Cette méthode, essayée au laboratoire d'hémostase du centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée, ne nous a pas donné satisfaction.

2 REACTIFS UTILISES

I/ Solution de vert de lissamine

I g de vert de lissamine
IOO ml d'acide acétique à IO %.

2/ La gelose de base :

I g de gelose agar spéciale difco
75 ml d'eau distillée
25 ml de tampon véronal à PH 8,6
IO mg de Merseptyl

- Faire fondre au bain marie à 100° toutes ces substances.
- Puis transvaser dans des tubes à essai, 20 à 25 ml de ce mélange et conserver à + 4°.

3/ Tampon véronal à PH 8,6
- 10,3 g de diéthyl-Malonyl-Urée sodée à 0,05 Mole
- 6,8 g d'acétate de sodium cristallisé à 0,05 M, 3 H2 O.
- 1 000 ml d'eau distillée q.s.p.

3__TECHNIQUE

1/ Couler 3,5 ml de gélose à 1% sur une lame porte objet, dégraissée à l'alcool.
Après solidification de la gélose, y faire des trous comme sur le schéma suivant en découpant la gélose à l'emporte pièce puis en aspirant le cylindre de gélose à l'aide d'une pompe à vide.

2/ Introduire les sérums à examiner dans les trous périphériques 2, 3, 4, 5, 6 et au centre le sérum antifibrinogène et dans le trou 1, un témoin positif.

3/ Laisser diffuser en chambre humide à la température de 22° pendant 48 heures.

4/ Rincer 24 heures en eau physiologique

5/ Ensuite, après avoir sorti les lames de l'eau physiologique sans les agiter, les recouvrir d'un papier filtre serré, préalablement humidifié en eau distillée. Mettre les lames ainsi préparées, une nuit à 37°.

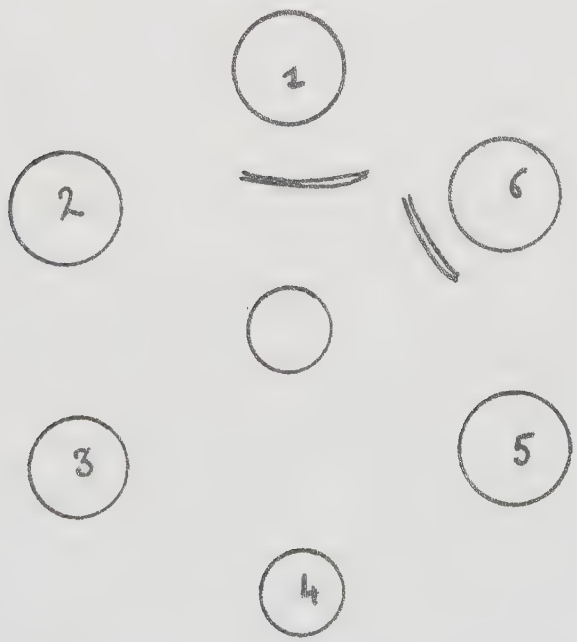
6/Après avoir décoller le papier filtre (s'il adhère, le mouiller), colorer les lames de la façon suivante ;

- Immersion pendant au moins 5 à IO Minutes dans du vert de lissamine en solution dans l'acide acétique à IO %
- Décoloration dans trois bains successifs d'acide acétique à 5 %.
- Rincer en eau distillée et laisser sécher.

4 - INTERPRETATION DES RESULTATS

- L'apparition d'arcs de précipitation traduit la présence de produits de dégradation du fibrinogène dans le sérum étudié.
- Résultats :
  I = Plasma témoin positif (fibrinogène)
  6 = Sérum de sujet en état d'Hyperfibrinolyse
  2-3-4-5- Sérum de sujet négatf

VOIR FIG. IO



II°) Les complexes solubles de monomères de fibrine C.S.M.F.

- Le dosage des C.S.M.F. permet d'étudier l'interrelation de la coagulation et de la fibrinolyse.

I PRINCIPE

- Les C.S.M.F., une fois formés par l'action des P.D.F. sur les monomères de fibrine (20) peuvent être précipités "in vivo" et "in vitro" par le P F 4 (21) mais aussi "in vitro" par le sulfate de protamine comme l'ont montré NIEWIAROWSKI et COLL. (43)

2 MATERIEL UTILISE

- On recueille le sang sur citrate à 9 % en tube ordinaire et on laisse décanter le plasma.
- Le P. R. P. ainsi obtenu est centrifugé pendant 20 mn à 3 000 tours par min. pour obtenir du P.D.P.
- On utilisera pour la réaction du P.D.P. pur et dilué au demi.

3 TECHNIQUE

- Dans le premier tube :
  0,50 ml de P D P + I,50ml d'eau physiologique
  0,20ml de protamine.
- Dans le deuxième tube : tube témoin "blanc" pur.
  0,50 ml de P D P + I,70ml d'eau physiologique
- Dans le troisième tube :
  0,25 ml de P D P + I,75 ml d'eau physiologique
  + 0,20 ml de protamine.
- Dans le quatrième tube : tube témoin "blanc" dilué au demi :
  0,25 ml de P D P + I,95 ml d'eau physiologique.

Laisser incuber 5 min. à la température du laboratoire. Mettre alors le contenu de chacun de ces tubes dans des cuves en verre ordinaire et faire aussitôt la lecture au spectrophotomètre à 620 mμ.

4 RESULTATS

- On lit la densité optique de chacun des tubes (les tubes témoins blancs serviront de zéro) au spectrophotomètre à 620 mp. (cf fig. 11).

V - TESTS D'ETUDE DE CERTAINES FONCTIONS PLAQUETTAIRES

I Le dosage du P F 4.

I° PRINCIPE

- Une même quantité d'héparine à deux concentrations différentes de 20 et 40 pg est ajoutée I ml de P.D.P. et I ml de P R P du sujet, puis après une double congélation et décongélation successive qui a pour but de libérer le P F 4 contenu dans les plaquettes, l'hépatine résiduelle est dosée dans chaque échantillon par un temps de thrombine concentré.

2° REACTIFS UTILISES : Héparine et Thrombase

- Thrombase ROUSSEL à I00 unités M ml.
- Héparine FOURNIER à I 000 unités / ml.

3° TECHNIQUE

I/ Utiliser 3 tubes à hémolyse :

- dans le Ier tube "témoin"	mettre	I ml de P D P 0,I ml d'Héparine à 20 pg.
- dans le 2ème tube "témoin"	mettre	I ml de P D P 0,I ml d'Héparine à 40 pg.
- Dans le 4ème tube "témoin"	mettre	I ml de P R P 0,I ml d'Héparine à 40 pg.

2/ Réaliser ensuite des temps de thrombine sur ces 3 tubes

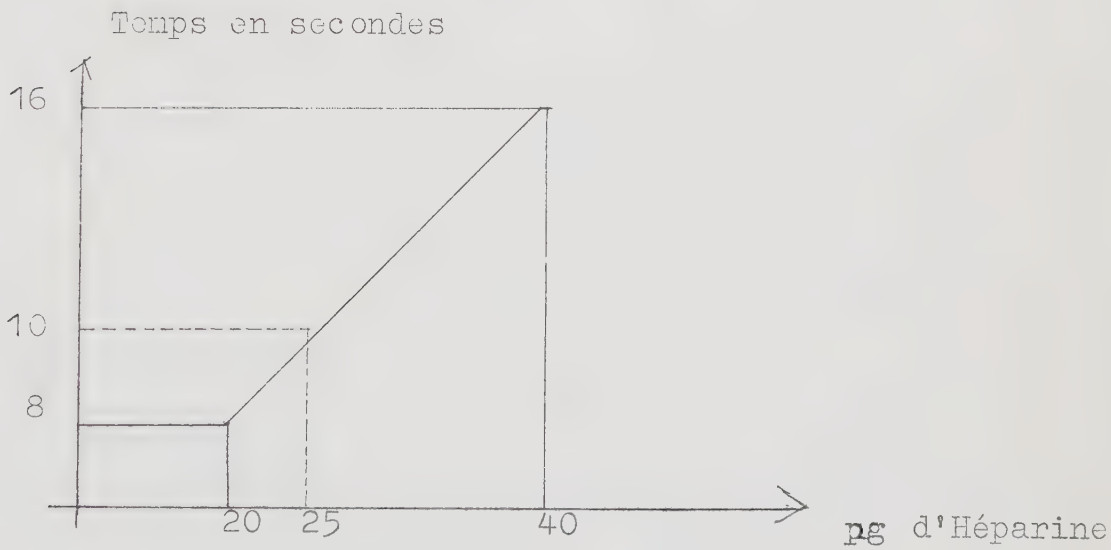
- Pour cela il faut diluer la thrombase (flacon de 500 unités) dans 3 à 4 ml d'eau physiologique pour

obtenir dans le Ier tube témoin, un temps de thrombine compris entre 8 et IO secondes.

- Par suite, avec la même dilution de thrombase, nous devons trouver dans le 2ème tube témoin, un temps de thrombine compris entre IO et I6 secondes.
- Le temps de thrombine réalisé dans le 3ème tube (tube de réaction) nous donne le temps du malade (en secondes).

4 - RESULTAT ET INTERPRETATION SUR UN EXEMPLE

FIG. 14



- D'après la courbe ci-dessus, nous voyons que le temps de thrombine :
  - du Ier tube témoin est de 8 sec., ce qui correspond à 20 pg d'héparine
  - du 2ème tube témoin est de I6 sec., ce qui correspond à 40 pg d'héparine.
  - du malade est de IO sec., ce qui correspond à 25 pg d'héparine.

- La quantité d'héparine neutralisé par le malade est 40 - 25 = I5 µg.
- Par définition, la quantité d'héparine neutralisée par le malade, permet d'estimer la capacité (C) qu'ont les plaquettes de neutraliser l'héparine :

$$\text{Soit } C = \frac{\text{Quantité d'héparine neutralisée par le malade}}{\text{Nombre de plaquettes / m3 x 2/I00 000.}}$$

Normalement C varie de I à 3.
Plus "C" est élevé, plus les plaquettes ont un facteur anti héparine plaquettaire 4 actif, ceci étant défini indépendamment du nombre des plaquettes.

- Dans l'exemple choisi, le nombre de plaquettes du malade étant de 200 000.
En appliquant la formule, on obtient la valeur du P F 4 :

$$P\ F\ 4 = \frac{I5}{200\ 000 \times 2/I00\ 000} = 3,75$$

2 Adhésivité des plaquettes

I LE PRINCIPE

- La propriété d'adhésivité des plaquettes sanguines est une des principales composantes du temps pariétal de l'hémostase.
- La méthode utilisée est celle de MIGNE ET COLL; (24) Elle repose sur la notion que l'amplitude maximale "a" du tracé thrombélastographique tient au nombre et à la quantité des plaquettes ainsi qu'à la teneur du plasma en fibrinogène.
- Le PRP du malade à examiner séjourne sur un support d'adhésivité (boite de Pétri en plastique de 12 cm de diamètre) dans des conditions définies de temps

(IO mm par passage), de nombre de passage (3 passages successifs) et d'hygrométrie (en atmosphère humide).

2°) REACTIFS UTILISES

- Le P.D.P. du malade.
- Un mélange comprenant 5 ml de P.D.P. et I ml de P.R.P. pour que la concentration plaquettaire de l'ensemble ne soit pas supérieure à I50 000 éléments par MM3.
- Le calcium utilisé est à I.29 % dilué au quart en eau distillée.

3°) TECHNIQUE

I) Prélever le sang en flacon siliconé jaugé à 20 ml et contenant I,I ml de citrate de soude à 3, 8 %.

2) Laisser sédimenter le sang en tube siliconé pourobtenir du P.R.P. qui, en général, contient 600 000 plaquettes par mm3.

3) Pour obtenir du P.D.P. : centrifuger le P.R.P. ainsi obtenu à 3 000 tours-minute pendant 20 minutes, et ce, en verrerie siliconée.

4) Diluer I ml de P.R.P. dans 5 ml de P.D.P. pour obtenir un mélange P.R.P.-P.D.P. contenant environ I50 000 plaquettes par mm3.

5) Conserver dans 2 tubes siliconés :
   - 0, 5 ml de P.D.P.
   - 0, 5 ml de mélange P.R.P.-P.D.P.

6) Avec le reste du mélange P.R.P.-P.D.P., faire 3 passages successifs de I0 minutes en boite de Pétri en plastique, en chambre humide.

7) Faire enfin des tracés thrombélastographique avec :
   - I. P.D.P. seul 0.25 ml)
   - 2. mélange P.R.P. P.D.P. avant passage 0.25 ml)
   - 3. mélange P.R.P. P.D.P. après passage 0.25 ml)
     + 0, I ml de calcium à I.29 % dilué au I/4

Laisser l'appareil branché pendant I H 30 environ.

N.B. : Remarques sur cette technique :

I) Nutiliser que les fonds des boites de Pétri.

2) Ne pas faire de bulles en versant le mélange P.R.P.-P.D.P. dans la boite de Pétri pour éviter l'agrégation des plaquettes à leur niveau.

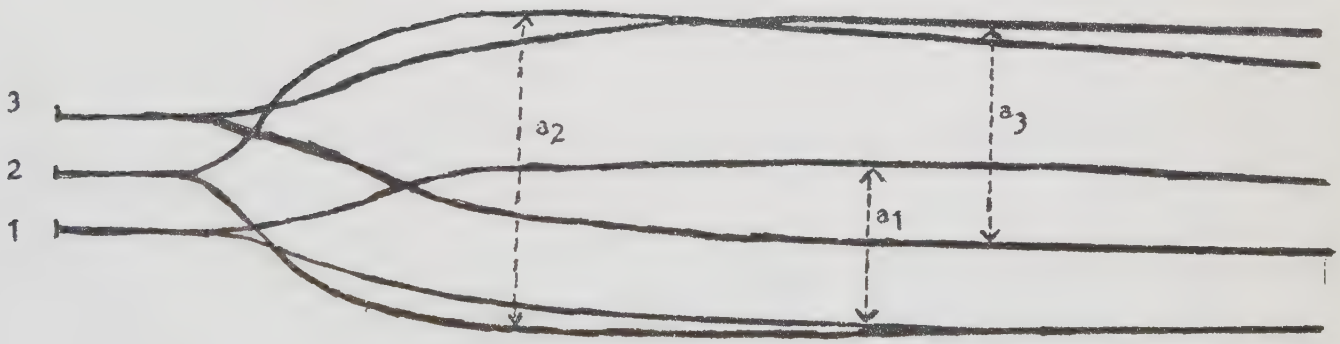
3) Avant chaque passage dans la boite suivante, il convient de lui imprimer un léger mouvement rotatif pour remettre en suspension les plaquettes qui n'ont pas adhéré mais seulement sédimenté.

4°) RESULTATS ET INTERPRETATION DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE

I) Mesurer l'amplitude maximale "a" obtenu avec :

- le P.D.P. ..... aI
- le mélange après passage a2
- le mélange avant passage ..... a3.

FIG. I2



2) Retrancher l'amplitude aI du P.D.P.

- d'une part de a2 : amplitude du mélange après passage : a2 - aI = a'2.
- d'autre part de a3 : amplitude du mélange avant

passage : a3 - aI = a'3.

3) Sur la courbe étalonnée, nous voyons que :
   - a'2 correspond à Y plaquettes
   - a'3 correspond à X plaquettes.

VOIR FIG I3
==========

4) Il y a donc X - Y plaquettes qui ont adhéré à la boite de Pétri, soit en pourcentage : $\frac{X - Y}{X}$

5) Les plaquettes des sujets normaux adhérent sur ce matériel dans une proportion de 55 à 65 %.

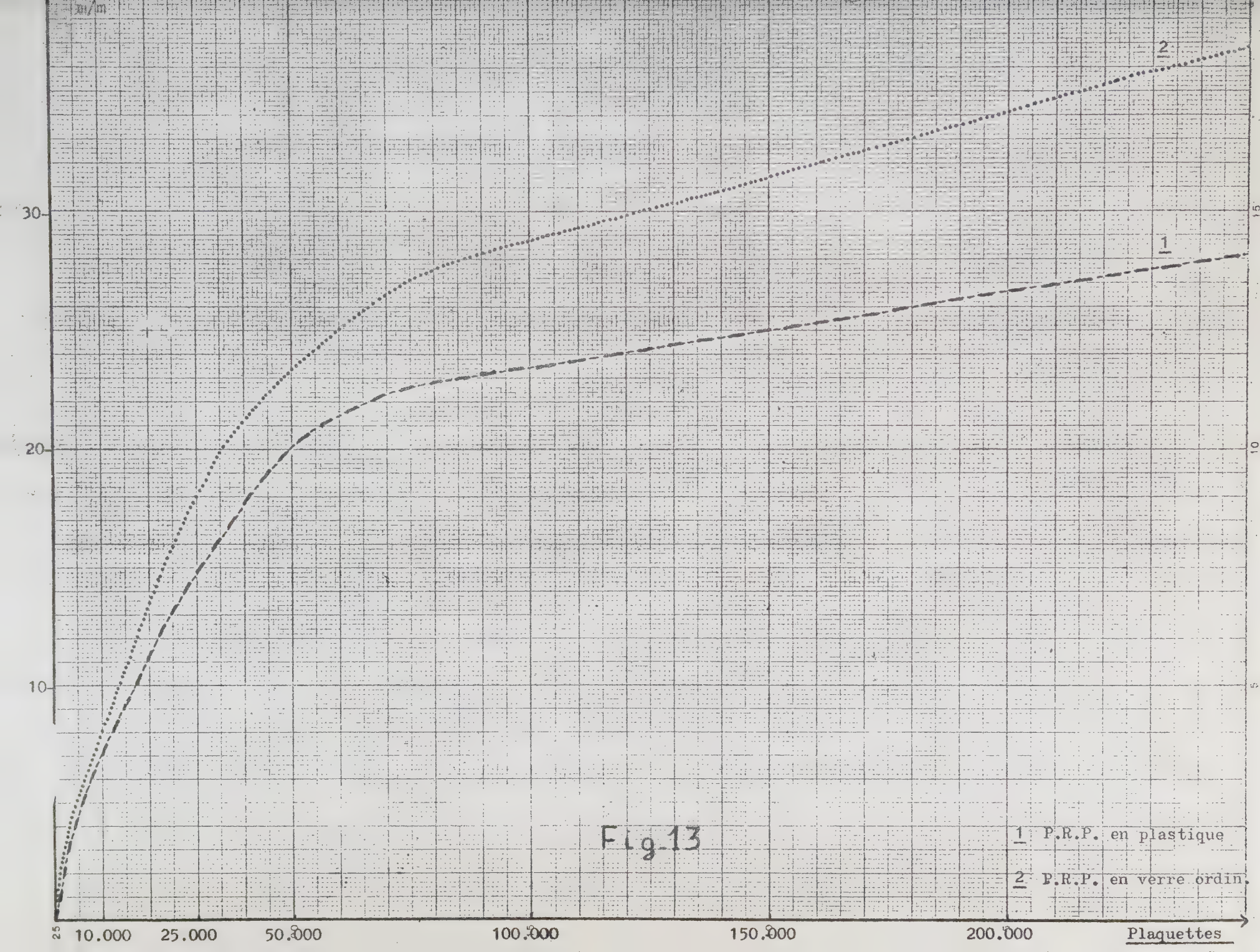

m/m
30
20
10
2
1
10.000
25.000
50.000
100.000
150.000
200.000
Plaquettes
1 P.R.P. en plastique
2 P.R.P. en verre ordin.

Fig 13

R E S U L T A T S

- De nombreux auteurs ont montré la fréquence des complications thrombo-embolique, manifestation clinique de l'hypercoagulabilité chez les brûlés.
  Ainsi, dans la statistique de PESSEREAU (44), l'hypercoagulabilité est retrouvée dans 60 % des cas et dans celle de GUIMBRETIERE (I7) dans 65 % des cas.

- Il nous est possible de rechercher par les tests dont nous venons de parler, un éventuel état d'hypercoagulabilité biologique ou tendance à une complication thromboembolique chez ces brûlés. On constate que bien souvent les brûlés présentent cette tendance thrombosante. Celle-ci peut être décelée aussi bien :
  I) par des techniques classiques : HOWELL ordinaire, HOWELL en tube siliconé, thrombo dynamogramme, dosage du fibrinogène.
  2) que par des techniques non encore vulgarisées : dosage du P.F. 4, des C.S.M.F., de l'anti-thrombine III, des activateurs et inhibiteurs de la fibrinolyse et enfin la recherche des P.D.F.

- Nos résultats personnels porteront sur 45 brûlés traités au centre des brûlés de l'Hopital Militaire Inter-Armes Percy-Clamart, pendant la période s'étendant de novembre I968 à septembre I969.

- Mais parfois, il apparaitra dans les divers tableaux récapitulatifs :
  I) D'une part : des chiffres moindres parce que tous ces tests biologiques n'ont pu être pratiqués à l'entrée du brûlé au Centre.
  2) D'autre part, des chiffres supérieurs parce que nous incorporerons à nos statistiques personnelles, des résultats de publications antérieures, ou parce que comme ce sera le cas pour le dosage des antithrombi-

nes III et des C.S.M.F., nous utiliserons les résultats de dosage au cours de l'évolution de ces même 45 brûlés.

I - Mise en évidence d'une hypercoagulabilité globale

A - Par la mesure du temps de HOWELL en tube de verre ordinaire

- Une hypercoagulabilité se traduit par une diminution du temps de coagulation.
- Pour un témoin à 2'30", nous obtenons chez les 42 brûlés à leur entrée dans le service, les valeurs suivantes :

H.O. à 2'30" (normal)	9 brûlés
H.O. 2'30"	7 brûlés
H.O. 2'30"	26 brûlés

- Ainsi, sur 42 brûlés, 26 d'entre eux présentent une diminution du temps de HOWELL en tube de verre ordinaire, c'est à dire 65 %.

B - Par la mesure du temps de HOWELL en tube siliconé

- Cette méthode a plus de valeur que la précédente, car elle est plus sensible : une hypercoagulabilité se traduisant par une diminution nette du temps de coagulation.
- Pour un témoin à 7', nous obtenons chez 42 brûlés lors de leur entrée dans le service, les valeurs suivantes :

H.S. normal = 7'30"	8 brûlés
H.S. 7'30"	8 brûlés
H.S. 7'30"	26 brûlés

- Ainsi, 26 brûlés sur 42 présentent une nette diminution du temps de HOWELL siliconé, c'est à dire 65 %.

Ainsi, l'observation n° I de Monsieur R... G.

Agé de 20 ans, brûlé le 27 décembre I968, présentant des lésions du 2éme et surtout du 3éme degré, s'étendant sur près de 60 % de la surface corporelle, objective ces faits :

- une hypercoagulabilité massive à l'entrée du brûlé dans le service (HOWELL à I'I5" et HOWELL siliconé à 4'30")
- Une évolution favorable vers l'isocoagulabilité sous traitement héparinique, après une hypocoagulabilité au I2éme jour.

(voir tableau ci-après)

JOURS APRES LA BRULURE	Mise sous traitement à l'héparine	H O W E L L			
		ordinaire		Siliconé	
		Témoin	Malade	Témoin	Malade
J.O.		2'30"	I'I5"	7'	4'30"
J.3	I00 mg héparine		2'45"		5'30"
J. I0	I00 mg héparine		2'		6'30"
J. I3	I50 mg héparine		3'45"		I0'30"
J. I7	200 mg héparine		2'30"		7'30"
J. 44	0		2'30"		8'

C - La thrombodynamographie sur le plasma riche en plaquettes permet de mieux apprécier la coagulabilité du brûlé.

- Dans la statistique portant sur les 42 mêmes brûlés à leur entrée, nous constatons les variations suivantes des constantes thrombélastographiques :

Constantes	Normales	Augmentées	Diminuées
"r"	I0	8	24
"k"	I3	II	I8
"r+k"	9	I5	I8
"a"	II	I9	I2

- On remarque donc dans un nombre notable de cas, une altération inverse des constantes longitudinales (r et k) et transversales (a).

  I°) Les constantes longitudinales r et k sont diminuées
  - entre I0 et 20 mm pour r qui normalement mesure 25 à 3I mm
  - entre 5 et 8 mm pour k qui normalement mesure I0 à I2 mm.

  2°) La constante transversale "a" augmente : 70 au lieu de 60 mm.

- Or, on sait que les constantes r et k et surtout r, sont le reflet de la thromboplastinoformation, alors que "a" varie en fonction de la teneur du plasma en fibrinogène et en plaquettes ainsi qu'en facteur XIII.

Observation n° 2 de Monsieur W.... G.

Ce sujet, âgé de 54 ans est brûlé le 3/5/67. Les brûlures du 2éme et surtout du 3éme degré, s'étendent sur 50 % de la surface corporelle, principalement au niveau de la face antérieure du thorax, des membres supérieurs et inférieurs.

De plus, ce sujet est un diabétique chronique équilibré, hémiplégique gauche et présente des troubles nerveux centraux.

JOURS APRES BRULURE	Traitement héparine / 24 H	H O W E L L Siliconé		T H R O M B O			P.F.4
		témoin	Malade	r/mm	k/mm	a/mm	
J.0	0	6'30"	4'	I0	5	70	I.2
J.I	300 mg I.V.						
J.2	300 mg	6'30"	5'	I2	3	72	II.2
J.3	500 mg						
J. 5	500 mg	6'	4'30"	I2	4	72	6.3
J.8	500 mg	6'	4'30"	I8	8	26	4
J. I3	300 mg	7'	7'	23	9	68	2.5
J. I6	200 mg	6'30"	7'30"	2I	9	64	2.I

- Le tableau récapitulatif des tests biologiques pratiqués chez ce brûlé, nous montre une hypercoagulabilité massive à son entrée dans le service, hypercoagulabilité véritablement explosive en thrombodynamographie.

D'autre part, il faudra un traitement héparinique à forte dose (500 mg par 24 heures) et de longue durée (I2 jours) pour voir se normaliser sa coagulabilité.

II - Causes de cette hypercoagulabilité

A - Modification de la thromboplastinoformation

- Nous avons vu qu'un raccourcissement de la constante longitudinale "r" traduit une hyperactivité du système thromboplastinoformateur.

- Cette accélération de la thromboplastinoformation est due comme l'ont montré en I96I les travaux de FOX et COLL (I5), à la libération dans le torrent circulatoire de quantités très importantes de thromboplastine tissulaire directement active, libérée par la peau des brûlés, d'où l'hyperactivité thromboplastinique des plasmas déplaquettés provenant des brûlés.
- Dans notre statistique de 42 brûlés à leur entrée, nous voyons que chez 24 d'entre eux, la constante "r" est diminuée, ce qui traduit bien une augmentation d'activité de la thromboplastinoformation.

Modification des constantes chez 42 brûlés	Augmentation	Normal	Diminution
"r"	I0	8	24
"a"	I9	II	I2
Nombre de plaquettes	23	I3	5

B - Hyperfibrinogénémie

- Toujours grâce au tracé thrombélastographique, nous avons vu qu'une augmentation de l'amplitude maximale "a" traduit une hyperfibrinogénémie et une hyperplaquettose.
- L'yperfibrinogénémie est une des modifications caractéristiques de l'hémostase chez les brûlés, comme l'ont montré MIGNE et COLL (26).

- Elle apparait très précocement dès les 48 premières heures et peut atteindre parfois des taux très élevés de l'ordre de 6 à I2 grammes par litre.
- Cette hyperfibrinogénémie se voit chez plus de 80 % des brûlés et peut persister très longtemps.

- L'observation n° 3 de Monsieur P... A. est intéressante à ce point de vue.

Ce sujet, âgé de 20 ans, est brûlé le 3 juillet I969, dans l'après-midi, par des vapeurs d'essence.

A son entrée au Centre des brûlés, ce sujet présente des brûlures du Ier et 2éme degré au niveau des 2 membres inférieurs, des 2 membres supérieurs, de la face et de la partie supérieure du tronc, l'ensemble atteignant 50 % de la surface corporelle.

Le tableau récapitulatif des tests biologiques pratiqués chez ce brûlé nous montre une hypercoagulabilité initiale, une hyperfibrinogénémie à 7.6 g/l et une hyperplaquettose très importante (supérieure à I million I2 jours après la brûlure).

Jours après la brûlure	H.O.	H.S.	Thrombélastogramme			Fibrinogène	Héparine	Plaquette
			r	k	a			
J. 4	2'I5"	5'30"	I8	7	67		I50mgIV	324000
J. 6	2'I5"	8'	20	I3	70	7.6g/l	200mgIV	456000
J. 8	2'I5"	8'30"	29	I6	70		8/IOS/C	496000
J. I2							IO/IO "	II26000
J. I5							I6/IO "	I008000
J. I8	2'I5"	6'30"	24	IO	74		0	975000

C - Les divers facteurs du complexe prothrombinique

- Ils sont altérés dans 25 % des cas, selon notre statistique personnelle établie sur 36 brûlés seulement. En effet, nous avons constaté une diminution du complexe prothrombinique chez 9 brûlés sur 36.

- Nous avons alors étudié les divers facteurs du complexe prothrombinique.

36 sujets brûlés	Normal	Diminué
Complexe prothrombinique	27	9
Acdélérine (facteur V)	7	2
Convertine (facteur VII)	2	7
Prothrombine seul (facteur II)	3	6

Nous voyons donc que ce sont les facteurs VII (convertine) et II (Prothrombine seul) qui sont les plus fréquemment diminués alors que le facteur V(Accélérine) l'est bien moins souvent.

D - Les plaquettes sanguines

- Elles sont modifiées comme nous allons le voir, tant en quantité qu'en qualité ; elles interviennent donc dans le mécanisme de l'hypercoagulabilité. Ces modifications ont d'ailleurs été précisées dans des études faites par MONTEIL et COLL (40) puis par MIGNE et COLL (32)

a) Sur 45 brûlés

23 d'entre eux présentent dans les jours suivant la brûlure une thrombocytose plus ou moins marquée mais

toujours supérieure à 300 000 plaquettes par mm3.

- 5 par contre présentent une réelle thrombopénie qui s'accentuera au cours de l'évolution, d'ailleurs fatale pour 3 d'entre eux.
- Cette augmentation des plaquettes peut être :

I/ Soit très importante au cours de l'évolution comme le montre les 2 observations suivantes :

Observation n° 4 de Monsieur R... J.

- Ce sujet de 40 ans, fut brûlé le I3/I2/I968 à I5 % au 2éme degré lors de l'incendie de sa maison, mais sans traumastismes associés.
- Les brûlures sont situées au visage, à la face postérieure des 2 mains et à la partie supérieure du thorax.

Jours après la brûlure	Taux des plaquettes
J. 3	353 000
J. 6	303 000
J. I7	I I02 000
J. 20	I 0I2 000

Observation de Monsieur P ... A. (cf observation n° 3)

Jours après la brûlure	Taux des plaquettes
J. 4	324 000
J. 6	456 000
J. 8	496 000
J. I2	I I26 000
J. I5	I 008 000
J. I8	975 000

2/ Soit au contraire, moyenne au cours de l'évolution de la brûlure comme le montre les 2 observations suivantes

- Observation n° 5 de Monsieur D.... J.

Ce sujet, âgé de 4I ans, fut brûlé le 3/I2/68 par un chalumeau. Les brûlures sont du 2éme et 3éme degré, atteignant les 2 membres supérieures, inférieurs ainsi que le thorax, soit 65 % de la surface corporelle totale. Ce sujet meurt le 3 janvier I969 dans un tableau septicémique et d'épuisement total.

Jours après la brûlure	Nombre de plaquettes par mm3
J. I	I06 000
J. 3	I50 000
J. 6	2I7 000
J. I0	44I 000
J. I4	527 000
J. I7	338 000
J. 27	490 000

- Observation n° 6 de Monsieur G.... R

Ce sujet âgé de 59 ans est brûlé le 8/I2/68 par du courant haute tension. Les brûlures sont du 3éme degré profond au niveau de l'avant-bras et du bras droit, avec carbonisation de la main droite. Le membre inférieur droit est brûlé au 2éme degré mais le talon gauche est carbonisé. L'amputation du I/3 inférieur de l'avant-bras droit pratiqué le 23/I2 apparait ultérieurement insuffisante.

On envisage alors une amputation plus haute car il existe une thrombose des artères principales du membre supérieur droit avec nécrose aseptique, mais le sujet sort sur sa demande le 3I/I2/I968.

Jours après la brûlure	Plaquettes
J. I	225 000
J. 3	I77 000
J. 8	330 000
J. I0	368 000
J. I8	332 000
J. 23	308 000

b) Leur propriété d'adhésivité aux parois sont très augmentée dès les premiers jours, suivant la brûlure

- Nous n'avons pu rechercher l'adhésivité plaquettaire que sur 39 de nos 45 brûlés, car certains avaient une héparinémie trop importante pour que le test soit réalisable;

Adhésivité plaquettaire	Augmentation	Normale	Diminution
42 brûlés à leur entrée sur 45	30	4	8

- Nous constatons donc une hyperadhésivité plaquettaire de l'ordre de 75 à 90 %, c'est à dire dans 70 % des cas.
- Cette hyperadhésivité plaquettaire se normalise au cours de l'évolution de la brûlure comme nous le montre les 2 observations suivantes :

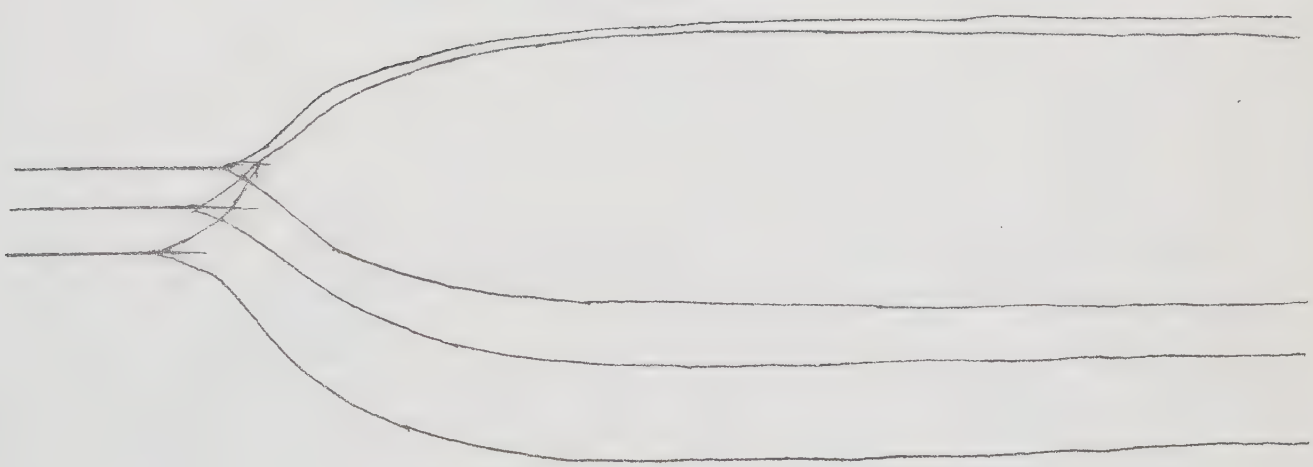
I - Observation de Monsieur R.... G.

(cf observation n° I)

Jours après la brûlure	Adhésivité plaquettaire
J. 3	75 %
J. IO	63 %
J. 26	55 %

Tracé du 30/I2/I968

FIGURE I6



Tracé du 6/I/69

FIGURE I7

Tracé du 22/I/69

FIGURE I8

2 - Observation n° 7 de Monsieur K... A

Ce sujet est brûlé le 9/I2/68 par un arc électrique. Les brûlures sont du 2ème degré et atteignent la face et les 2 mains soit IO % de la surface corporelle.

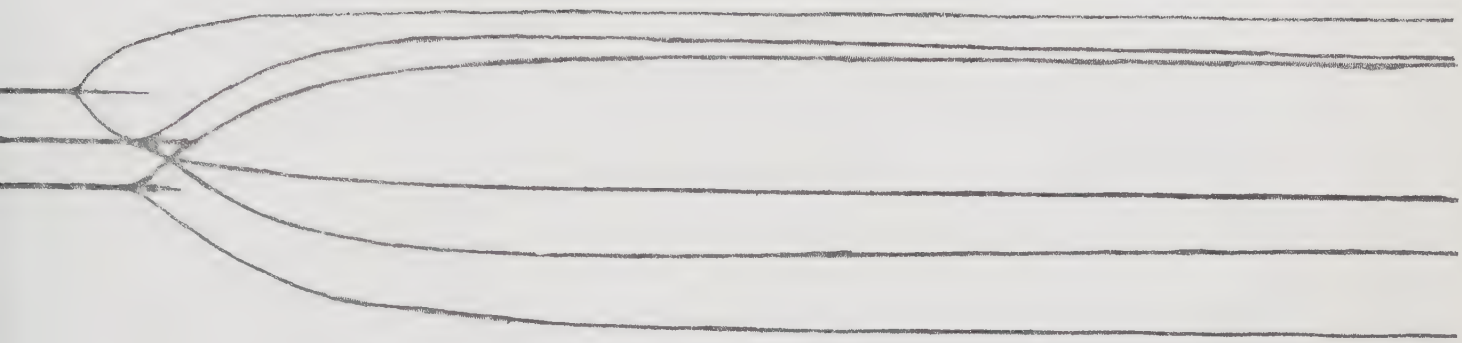
Jours après la brûlure	Adhésivité %
J. 3	88
J. 5	72
J. 8	46

Tracé du I2/I2/68

FIGURE I9

Tracé du I4/I2/68

FIGURE 20



Tracé du I7/I2/68

FIGURE 2I

c) Mais ce sont les modifications du facteur plaquettaire 4 mis en évidence en I968 par MIGNE, MONTEIL et COLL (32) qui nous paraissent être les plus intéressantes pour l'étude des mécanismes de cet état thrombophilique des brûlés.

- Le P.F. 4 caractérisé comme nous l'avons vu antérieurement par DEUTSCH et COLL en I955, neutralise l'héparine circulante libérée par les mastocytes et péricytes des parois capillaires. Son activité peut être dosée en utilisant cette propriété anti-héparine.
- Si nous ajoutons aux brûlés étudiés par MIGNE et COLL nos propres malades, nous constatons que sur 93 brûlés, 52 d'entre eux présentent une très importante augmentation du P.F. 4 et ce, indépendamment du nombre des plaquettes.

I) L'augmentation des P.F. 4 est un phénomène de forte intensité

- En effet, prenons l'observation de Monsieur W.G.

Ce sujet, âgé de 54 ans, brûlé à 45 % le 3/5/67 présente à son entrée, des lésions des 2éme et surtout du 3éme degré (face antérieure du thorax, membres inférieurs et supérieurs).

(cf observation n° 2)

Jours après la brûlure	Traitement héparinique	P.F. 4
J. 0		I.2
J. I	300 mg IV/24 H	
J. 2		II.2
J.3	500 mg IV/24 H	
J. 5	idem	6.3
J. 8	idem	4
J. I3	300 mg IV/24 H	2.5
J. I4	200 mg IV/24 H	
J. I6	idem	2.I

Il en est de même dans l'observation n° 8 de Mme B... H

Ce sujet, âgé de 56 ans, est brûlé le 26/7/67. Les brûlures sont du 3éme degré et atteignent 30 % de la surface corporelle.

Jours après la brulure	Héparine	HOWELL siliconé		T E G O			P.F.4
		témoin	malade	r	k	a	
J. 0	0	6'30"	4'30"	I0	5	53	2
J. 2	0	7'	5'	I6	6	54	23
J. 5	0	7'	6'	I6	7	63	I2
J. 9	0	6'30"	6'30"	22	I2	69	I4
J. I6	0	DECES					

- On constate chez cette brûlée, décédée au I6éme jour et n'ayant reçue aucun traitement héparinique, outre une hypercoagulabilité (HOWELL et thrombodynamogramme) une

très forte augmentation du P.F. 4 qui persistera jusqu'à la mort, car à ce moment-là, le P.F. 4 a encore une valeur triple de la normale.

2) L'augmentation du P.F. 4 est en général une perturbation très précoce

- En effet, on l'a retrouvé :
  - I3 fois dès les 24 premières heures suivant la brûlure
  - 23 fois avant la 48éme heure
  - I6 fois avant la 72éme heure.

mais elle survient toujours avant la 96éme heure.

6 Il en est ainsi dans l'observation n° 9 de Mme J... A

Ce sujet, âgé de 74 ans, brûlé à 25 % au 3éme degré le 28/7/67, présente dès le premier jour, une augmentation importante de l'activité anti-héparine des plaquettes : P.F. 4 = 7.6

Jours après brulure	Héparine	HOWELL siliconé		T E G O			P.F. 4
		témoin	malade	r	k	a	
J.0							7.6
J. I	200 mg IV	7'	7'	2I	I0	57	
J. 3	idem	7'	6'	20	I0	57	7
J. 5	arrêt	6'	7'30"	64	20	60	5.2
J....							

- A l'opposé, prenons l'observation de Monsieur D... J

(cf observation n° 5)

Ce sujet, âgé de 4I ans, brûlé à 65 % au 2éme et 3éme degré le 3/I2/68 n'accuse de perturbation maximale du P.F. 4 qu'au 3éme jour

Jours après brulure	HEPARINE	HOWELL Siliconé		T E G O			P.F.4
		Témoin	Malade	r	k	a	
J. 0	I50 S/C						
J. I	I50 "			23	5	69	I
J.3	200 "	7'	I2'30"	87	I50		5
J. 6	200 "	7'	7'30"	I5	I2	62	2.3
J. I4	I00 "	7'	5'30"	40	9	73	I.9
J. 3I	I00 "			I4	9	60	
J. 32	DECES						

3) Il semble que l'augmentation du PF 4 soit d'assez longue durée, même lorsque son augmentation n'a pas été intense, pouvant même s'étendre sur plus de I8 jours, surtout si aucune thérapeutique héparinique n'a été instaurée.

- C'est le cas de l'observation n° IO de M. B... J

  Ce sujet, âgé de 35 ans, est brûlé à I5 % au 2éme et 3éme degré le IO/7/67

Jours après la brûlure	HEPARINE	P.F. 4
J. 0	0	2
J. 3	0	7
J. 5	0	6.6
J. 7	0	5.6
J. 9	0	6.7
J. I3	0	5.5
J. I8	0	5.5

- On constate que ce brûlé n'a pas présenté une très forte augmentation de son PF.4, mais fait très intéressant et particulier, I8 jours après la brûlure, celui-ci ne s'est pas encore normalisé.

E - L'activité anti-thrombine III

- La diminution du taux d'anti-thrombine III a pour effet une hyperactivité de la thrombine et donc une tendance à l'hypercoagulabilité. Ce dosage de l'ant-thrombine III fait selon la récente technique de VON KAULA (I9) nous a permis d'établir les taux normaux d'anti-thrombine III.

Voir FIG. N° 7

- Après avoir établi le titre médian normal (60 à 70 secondes) à propos de l'étude de 60 témoins donneurs habituels du Centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée "Jean JULLIARD" Clamart ; de nombreux dosages d'anti-thrombine III pratiqués chez

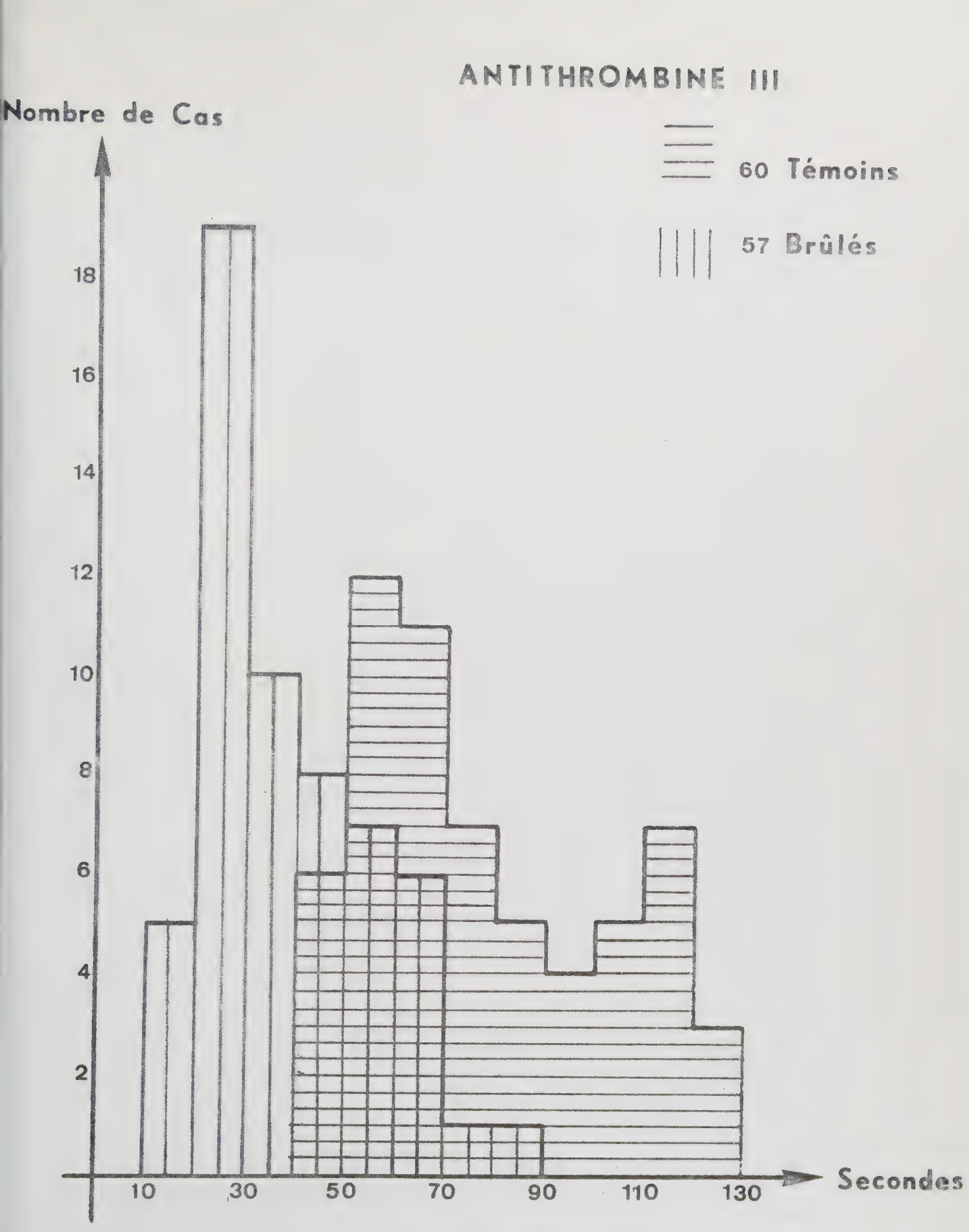

ANTITHROMBINE III
Nombre de Cas
60 Témoins
57 Brûlés
18
16
14
12
10
8
6
4
2
10
30
50
70
90
110
130
Secondes

Fig. 7

25 brûlés, nous ont montré un très net raccourcissement du temps de prise en masse du fibrinogène sous l'action de la thrombine. Les dosages d'anti-thrombine III faits chez ces blessés à leur entrée dans le service des brûlés, nous a donné les résultats suivants :

Antithrombine III	Diminution	Normal	Augmentation
25 brûlés	20	4	I
Pourcentage	80 %	I6 %	4 %

Pour la population de 25 brûlés, le calcul du titre médian du taux d'anti-thrombine III nous a donné; 30 à 40 secondes au lieu de 60 à 70 secondes, titre médian normal).
Confirmons nos dires par quelques observations :

Observation n° II de Monsieur B... M

Ce sujet est brûlé le 25/6/69 à la suite d'une explosion de son chalumeau et mis sous Héparine sous cutané du 26/6 au 2/7/69. A son entrée dans le service, il présente des brûlures étendues du Ier et 2ème degré, surtout au niveau des 2 cuisses et des régions fessières, atteignant 20 % de la surface corporelle.
Différents dosages d'anti-thrombine III ont donné les résultats suivants :

Jours après la brûlure	Anti-thrombine III	
	2'30"	5'
U.I	I3"	20"
J. 2	I2"	2I"
J. 5	23"	62"
J. 7	22"	55"

- Observation n° I2 de Monsieur L... R

Ce sujet, âgé de 20 ans est brûlé le 20/3/69 par de l'essence enflammée. Les brûlures du 3éme degré atteignent le thorax, le bras droit, ainsi que les 2 membres inférieurs, avec carbonisation du pied droit (os à nu) soit 30 % de la surface corporelle.

Ce malade, entré au Centre des Brûlés de l'Armée le 22/3/69, est décédé le 25/3/69. Il ne nous a donc pas été possible de faire plus de 2 dosages d'anti-thrombine III

Jours après la brulure	Anti-thrombine III	
	2' 30"	5'
J. 4	9"	I5"
J. 5	9"	I2"

- Observation n° I3 de Monsieur S.... I

Ce sujet, âgé de 63 ans, est brûlé le 22/7/69. Les brûlures du 2éme et 3éme degré, atteignent 35 % de la surface corporelle et sont situées au niveau des 2 bras (face antérieure et postérieure) ainsi que du côté gauche du cou.

- Ce sujet a reçu de l'héparine en I.V. du 23 au 28 juillet puis en sous-cutanée du 29 juillet au I8 août.
- Chez ce blessé, les dosages d'anti-thrombine au cours de l'évolution de la brûlure ont donné les résultats suivants :

Jours après la Brûlure	Anti-thrombine III	
	2'30"	5'
J. 3	7"	I8"
J. 9	I9"	45"
J. I3	20"	47"
J. I7	24"	68"

III - ETUDE DU SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

Compte-tenu des conceptions modernes de la thrombose, cette étude du système fibrinolytique est la conséquence logique des tests précédents, ayant mis en évidence une hypercoagulabilité, soit par atteinte globale du système de coagulation, soit par atteinte localisée d'une étape de la coagulation.

Les anomalies du système fibrinolytique ont été recherchées chez 42 brûlés de gravité diverse, dès leur arrivée au Centre des Brûlés de l'Armée. Ces sujets, dont le taux de brûlure dépassait I5 %, ont reçu dès leur entrée, de l'héparine.

Nous n'étudierons que les anomalies portant sur les proactivateurs et les inhibiteurs de la fibrinolyse.

Dosage du pro activateur à l'entrée	Augmentation	Nomal	Diminution
42 brûlés	5	23	I4

Dosage des inhibiteurs à l'entrée	Augmentation	Normal	Diminution
42 brûlés	I6	22	4

- L'évaluation du proactivateur et des inhibiteurs plasmatiques peut être faite, comme nous l'avons vu précédemment, par méthode thrombélastographique (25).

Pour la clarté de l'exposé et dans un esprit de systématique, nous classerons les brûlés en 4 groupes selon l'étendue de la brûlure.

I - brûlure inférieure à I5 %
2 - " de I5 à 40 %
3 - " de 40 à 60 %
4 - " supérieure à 60 %

A l'intérieur même de ces groupes, nous distinguerons encore les brûlures du Ier et du 2éme degré, avec les brûlures du 2éme et du 3éme degré.

- Nous prendrons comme objet d'étude, une observation de malade de chacun des groupes précités.

I - Les brûlés faibles, inférieurs à I5 %

Ils ne présentent que peu de modifications de l'hémostase :

a) Ainsi dans l'observation n° I4 de Monsieur E.. J.

Ce sujet, âgé de I9 ans, est brûlé à I5 % au Ier et 2éme degré par un chalumeau au niveau de la face, du thorax, de l'abdomen et des membres supérieurs.

- Pour le dosage du proactivateur et des inhibiteurs de la fibrinolyse, nous obtenons les constantes suivantes mesurées en mm sur les tracés thrombélastographiques.

Proactivateurs	I/80	I/I60	I/320
Le 5/2/67	I8	23	35
Le 8/6/67	I9	24	35

Inhibiteurs	Témoins Urokinase	Malade	Témoins plasma
Le 5/2/67	I8	45	35
Le 8/6/67	82	7I	76

- Le résultat obtenu chez ce brûlé correspond aux valeurs normales. Il n'y a donc pas de modification du système fibrinolytique.

b) Ainsi dans l'observation n° I5 de Monsieur C... J

Ce sujet âgé de 26 ans, est brûlé à I2 % par essence. Il présente au niveau du membre supérieur droit et de la face des brûlures du 2éme et du 3éme degré.

- Deux jours après la brûlure, les tests de coagulation sont normaux ainsi que le tracé thrombélastographique ; la fibrinogénémie est de 3 g par litre.

Il n'y a pas de plasmine circulante ni d'activateurs plasmatiques. Le plasminogène est à son taux normal (0.40 unités caséinolytiques).

Les antiplasmines sont de même sans anomalies, le proactivateur plasmatique est lui aussi normal car aux différentes dilutions de plasma, nous avons les constantes de lyse suivantes :

- au I/80 .... 23 mm (la normale variant de 20 à 25 mm)
- au I/I60.... 32 mm (la normale variant de 25 à 30 mm)
- au I/320.... 43 mm (la normale variant de 35 à 40 mm)

2) Prenons les brûlés de I5 à 40 %

- Observation n° I6 de Monsieur C... X

Ce sujet est brûlé le I3/II/69 à 20 % au Ier et 2éme degré.

- Etudions les résultats du dosage du proactivateur et des inhibiteurs de la fibrinolyse au cours de l'évolution :

	PROACTIVATEURS			INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE		
	I/80	I/I60	I/320	Témoin urokinase	Malade	Témoin plasma
J.I	52	I02		56	I70	8
J. 3	24	4I	7I	49	78	89
J. 8	I8	25	3I	4I	I82	I74

- Ce tableau nous montre donc :

I) d'une part, une nette diminution du proactivateur, ce qui se traduit sur le tracé thrombélastographique, par un allongement de la constante de lyse à I02 mm à la dilution de I/I60 alors que la normale varie entre 25 et 30 mm.

Chez ce sujet, le retour à la normale s'effectue le 2I janvier I967, en 8 jours.

2) d'autre part, aucune modification des inhibiteurs de la fibrinolyse.

- Observation n° I7 de Monsieur M... X

Ce sujet, âgé de 20 ans, est brûlé à I8 % le I8/I/66. Il présente des brûlures des 2éme et 3éme degré, situées au niveau du membre supérieur droit, de la face, de la cuisse et de la main gauche.

- Le lendemain, tous les tests sont normaux, seul le proactivateur est légèrement diminué ; la constante de lyse est de 30 mm au lieu de 25 pour un plasma du I/80.

- Mais le 3éme jour après l'accident, le temps de HOWELL en tube siliconé est de 4 minutes pour un témoin à 6'30", la fibrinogénémie est normale à 3 g par litre, il n'existe pas de plasmine circulante, ni d'activateurs plasmatiques, mais le proactivateur est nettement abaissé (la constante de lyse est de 70 mm au I/I60) et les inhibiteurs sont nettement augmentés (constante de lyse du malade à 78 mm alors que le témoin est à 58 mm).

Jours après brûlure	PROACTIVATEUR			INHIBITEURS		
	I/80	I/I60	I/320	témoin urokinase	témoin plasma	Malade
J. 3	45mm	70mm	I08mm	56 mm	58 mm	78 mm

- Une thérapeutique à l'héparine est alors instituée, et ces mêmes tests faits I0 jours plus tard sont rigoureusement normaux quant aux proactivateurs alors que les inhibiteurs sont même abaissés.

3) Chez les brûlés de 40 à 60 %, on retrouve les mêmes anomalies

Reprenons l'observation de Monsieur W... G (cf observation n° 2)

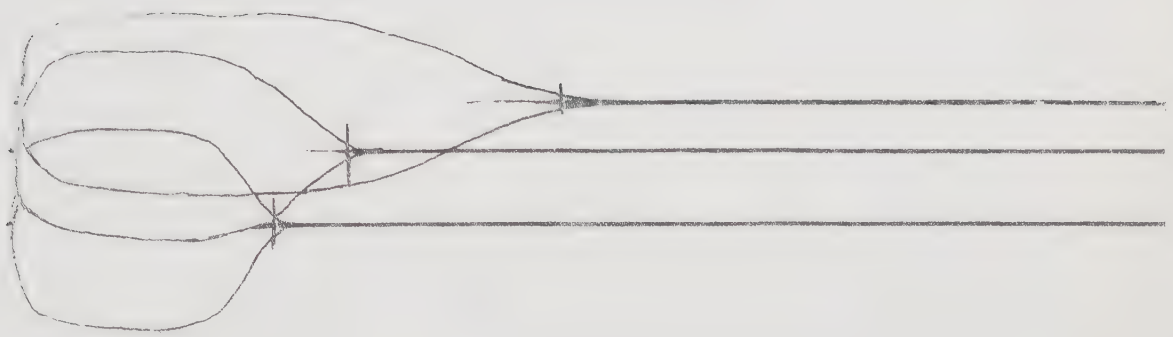
- Etudions les résultats des dosages du proactivateur et des inhibiteurs au cours de l'évolution des brûlures chez ce sujet traité par l'héparine

Jours après brûlure	PROACTIVATEUR			INHIBITEURS		
	I/80	I/I60	I/320	témoin urokinase	Malade	témoin plasma
J. I	35	44	7I	64	9I	66
Arrêt J. 8	49	82		34	6I	6I
J. I6	24	30	49	68	64	7I

a) Le proactivateur est diminué dès le Ier jour avec une constante de lyse à 44 mm au I/I60, (la normale varie de 25 à 30 mm)

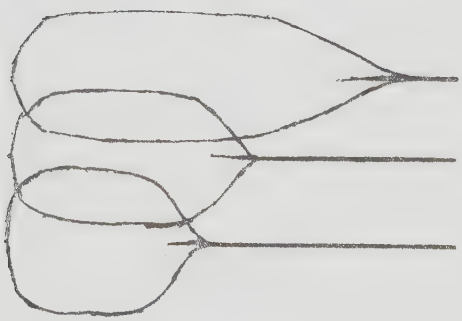
VOIR FIG. 28

FIG. 28



La diminution du proactivateur s'accentue encore très nettement en 8 jours avec une constante de lyse à 82 mm au I/I60

VOIR FIG. 29



On voit dans le dosage du I9/5/67, un retour vers la normalisation sous traitement ; mais le malade décède le I0/6/67.

b) Les inhibiteurs sont nettements supérieurs à la normale le 3/5/67 mais normaux le II/5/67

VOIR FIG. N° 30

4) Pour les brûlures supérieures à 60 %, le phénomène est encore plus marqué : les inhibiteurs de la fibrinolyse sont très augmentés, alors que les activateurs sont très diminués.

- Observation n° I8 de Madame B... F

Ce sujet, âgé de 39 ans, brûlé à 95 % au 2éme et 3éme degré le 7 septembre I967, décède le I0 septembre, dans un tableau de collapsus complet.

- Les dosages du proactivateur et des inhibiteurs ont donné les résultats suivants :

Dates	PROACTIVATEURS			INHIBITEURS		
	I/80	I/I60	I/320	témoin urokinase	Malade	témoin plasma
8/9/67	39	54	83	67	I93	6I
I0.9/67	37	60	84	76	I46	II6

On constate donc :

I/ d'une part une diminution du proactivateur avec une constante de lyse à 54 mm le 8/9/67 et à 60 mm le I0/9/67 au I/I60.

2/ d'autre part, une très nette augmentation des inhibiteurs à I93 mm par rapport à un témoin de 6I mm, le 8/9/67 et à I46 mm par rapport à un témoin de II6 mm.

VOIR FIG 3I et 32

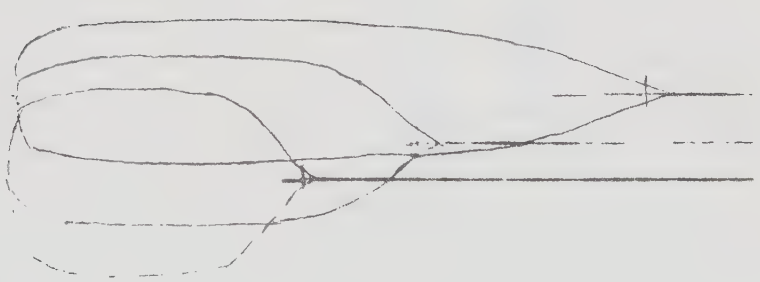


FIG. 32

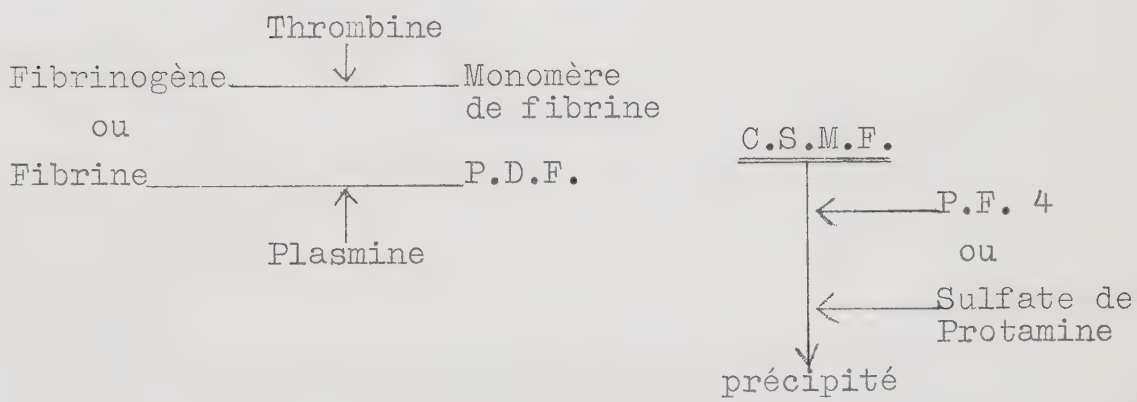
Dosage des inhibiteurs de la fibrinolyse

IV -	Le déséquilibre entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse

- Ce déséquilibre se traduit par des modifications portant sur les complexes solubles du monomères de fibrine et les produits de dégradation du fibrinogène.

- LIPINSKI et COLL (20) ont montré que dans la transformation du fibrinogène en fibrine, la plasmine dégrade une partie du fibrinogène en P.D.F., tandis que la thrombine induit la formation de monomères de fibrine.

VOIR FIG. 3



- Dans l'organisme, les P.D.F. et les monomères de fibrine forment des complexes solubles (C.S.M.F.) non coagulables par la thrombine.

  Ces C.S.M.F. sont précipitables "in vitro" par :

  - Le P.F. 4
  - Le sulfate de protamine
  - Le refroidissement à + 4° C (paracoagulation)

- On pense que ces C.S.M.F. peuvent jouer un rôle important dans l'étude de l'état d'hypercoagulabilité d'un sujet puisqu'ils traduisent un excès de formation et

donc d'utilisation de fibrinogène, expliquant ainsi la tendance thrombosante de ces sujets, mais bien entendu ce facteur (C.S.M.F.) n'intervient pas seul pour expliquer cette tendance à l'hypercoagulabilité.

I°) Si l'on recherche les P.D.F. dans le sérum des brûlés par la méthode d'immo-diffusion décrite précédemment nous constatons qu'ils sont le plus souvent inexistants car comme nous le voyons sur la FIG. IO, les sujets 2, 3, 4, 5, qui sont des brûlés, ne donnent pas d'arcs de précipitation, qui traduiraient la présence de fibrinogène ou de P.D.F. dans le sérum étudié, alors que les sujets I et 6 en donnent un, traduisant la présence de P.D.F. en rapport avec une certaine fibrinolyse.

- Nous avons recherché les P.D.F. chez 42 brûlés. Nous n'avons trouvé qu'un seul brûlé présentant un arc de précipitation alors que les 4I autres n'en présentaient pas.

2°) Les C.S.M.F. chez les brûlés sont augmentés du fait de la diminution des P.D.F. et de la formation exagérée de monomères de fibrine.
   - En effet, une exagération de formation de P.D.F. aboutit à la lyse des monomères de fibrine et par conséquent à la diminution des C.S.M.F.
   - Par contre, NIEWIAROWSKI et COLL (43) ont mis en évidence une augmentation des C.S.M.F. chez les malades souffrant de thromboses coronariennes. Nous avons mis en évidence ce même phénomène chez les brûlés.

- Représentons sur un graphique, le titre des C.S.M.F. d'un plasma déplaquetté (P.D.P.) dilué au I/2, plasma provenant d'une part d'une population témoin (I08 donneurs habituels du Centre de transfusion de l'Armée), d'autre part de 45 brûlés en cours de traitement.

Voir FIG. II

a) Sur cette figure on relève un glissement de la population de brûlés vers les fortes densités optiques, ce qui traduit une très nette augmentation des C.S.M.F.

b) Si l'on comare l'évolution des C.S.M.F. chez 42 brûlés de gravité diverse et soumis, lorsque le taux de brûlure est supérieur à I0 % à un traitement héparinique préventif, nous constatons pour 30 d'entre eux, une augmentation progressive des C.S.M.F. à un taux très nettement supérieur à la normale puis un retour progressif à la normale.

- Pour fixer les idées, étudions l'évolution des C.S.M.F. chez 3 brûlés à des degrés divers et soumis à un traitement héparinique.

Rappelons que le titre médian normal sur P.D.P. dilué au I/2 est de 40 à 50.

I/ Confère l'observation n° 4 de Monsieur R... J

- Ce blessé à son entrée à l'hopital Percy, le I4/I2/68, est mis sous héparine jusqu'au 30/I2/68
- Le dosage des C.S.M.F. a donné les résultats suivants :

COMPLEXES SOLUBLES DE MONOMERES DE FIBRINE

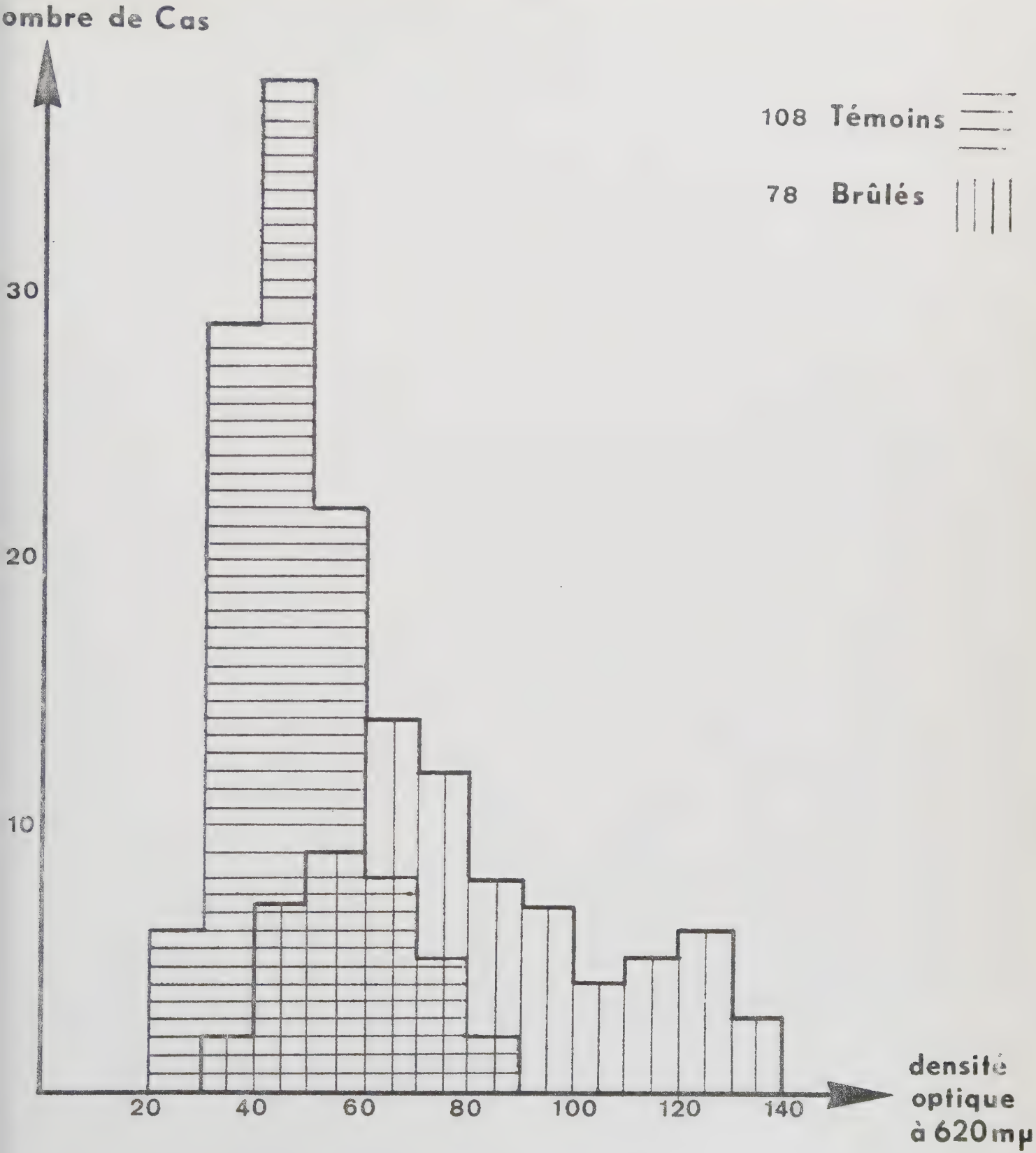


Fig.11

Jours après la brûlure	C.S.M.F.	
	P.D.P. pur	P.D.P. I/2
J. 3	I08	49
J. 6	I58	9I
J. 7	II6	75
J. I7	72	59 ← Arrêt Héparine
J. 20	92	77

2/ Confère l'observation n° 6 de Monsieur G... R

- Ce sujet, âgé de 59 ans, est brûlé le 8/I2/68 à I5 % ; la brûlure est du 3éme degré profond.
- Le dosage des C.S.M.F. a donné les résultats suivants :

Jours après la brûlure	C.S.M.F.	
	P.D.P. pur	P.D.P. I/2
J. I	II7	5I
J. 2	I40	85
J. 8	I48	I0I
J. I0	I68	I02
J. I8	I28	98 ← Arrêt héparine
J. 25	92	78

3/ Confère l'observation n° I de Monsieur R... G

- Ce sujet âgé de 20 ans, est brûlé à 60 % au 2éme et 3éme degré.
- Nous avons suivi l'évolution des C.S.M.F. de ce sujet aussi souvent que cela nous a été possible.

Jours après la brûlure	C.S.M.F.	
	P.D.P. pur	P.D.P. I/2
J. 3	I26	9I
J. 6	II8	II0
J. I0	I49	89
J. I3	I35	75
J. I7	II5	64
J. 20	78	68 ← Arrêt héparine
J. 22	I35	77
J. 29	I25	76
J. 4I	II5	70

INTERPRETATION DES RESULTATS

I - L'état d'hypercoagulabilité chez les brûlés

- Parmi les 42 brûlés étudiés, 26 d'entre eux présentent une hypercoagulabilité nette, mise en évidence par des tests classiques de coagulabilité globale, d'exécution rapide, de réalisation aisée et suffisamment sensibles pour révèler un déficit sans pouvoir toutefois le localiser.

- En effet, sur ces 42 brûlés, 26 présentent un raccourcissement du temps de HOWELL en tube de verre ordinaire et du temps de HOWELL en tube de verre siliconé. Donc, dans 60 % des cas, nous trouvons une hypercoagulabilité globale, d'ailleurs confirmée par les tracés thrombodynamographiques dans des proportions cependant moindres.

  Mais ceci ne va pas à l'encontre de cela, car nous savons que pour juger de la coagulabilité d'un sujet, il faut se baser sur un ensemble de tests qui se complètent utilement, tests n'ayant aucune valeur si l'on les prend séparément.

- Ainsi, sur 42 brûlés :
  - 24 ont une constante "r" diminuée soit : 57 %
  - I8 " " " "k" " " : 42 %
  - I8 " " " "r+k" " " : 42 %
  - I9 " " " "a" augmentée " : 45 %

- Le tracé thrombélastographique a le double avantage d'être non seulement un test de coagulabilité globale mais aussi de faire suspecter d'une seul coup d'oeil, l'atteinte d'une étape de la coagulabilité plus que d'une autre ; il oriente ainsi les différents tests d'étape.

II -Altérations du système de coagulation

- Ainsi chez les 42 brûlés étudiés, nous avons constaté une hypercoagulabilité par :

a) Augmentation de la thromboplastinoformation

- 24 fois en effet, la constante longitudinale "r" a été retrouvée diminuée, c'est à dire inférieure à 25 mm.
- Ceci est en accord avec les assertions de FOX et COLL (I5) qui reconnaissent à la peau brûlée un pouvoir thromboplastinoformateur accru.

b) Perturbations de la $_K$thrombinoformation

- I8 fois, soit 42 % la constante longitudinale "k" a été retouvée diminuée, c'est à dire inférieure à IO mm. Mais cette constante "k" a l'inconvénient d'évaluer globalement le complexe prothrombinique.
- Ainsi le temps de QUICK apparait-il le meilleur test d'étude de la thrombinoformation dans la mesure où l'on s'est assuré au préalable que la fibrinoformation était normale.

  En aucun cas, il ne peut s'agir d'un taux de prothrombine vraie, mais du taux du complexe prothrombinique.

  Ainsi, sur nos 42 brûlés, nous n'avons recherché la valeur du temps de QUICK que pour 36 d'entre eux : test pratiqué chez des sujets non soumis à un traitement anticoagulant, et dès leur entrée. Sur ces 36 brûlés, 9 seulement, soit 25 %, ont présenté un temps de QUICK abaissé (inférieur à 80%)

- Cette diminution du temps de QUICK nous a amené à doser les cofacteurs du complexe prothrombinique chez ces 9 brûlés.

9 brûlés à QUICK inférieur à 80 %	Normal	Diminué
Accélérine (V)	7	2
Convertine (VII)	2	7
Prothrombine seule (II)	3	6

Nous voyons donc que ce sont les cofacteurs VII (convertine) et II (prothrombine seule) qui sont les plus fréquemment diminués alors que le cofacteur (V) (accélérine) l'est bien moins souvent.

- Si l'on compare alors 3 sujets de même âge (20 ans) on constate que le déficit en cofacteurs du complexe prothrombinique est d'autant plus marqué que la brûlure est plus profonde, alors que l'étendue de la surface corporelle brûlée ne semble pas jouer un rôle très important.

NOMS	BRULURES		QUICK	Accél.	Convert.	Prothro.
	%	degré				
L...	30%	3°	50 %	60	45	35
P...	50%	Ier2e	66%	I00	70	I00
B...	I5%	Ier2e	80%	I00	I00	I00

- La cause de ce déficit réside dans l'altération de toutes les fonctions hépatiques, comme cela se produit chez tous les choqués, où l'on a mis en évidence des altérations des fonctions hépatiques et rénales.
- Les perturbations du complexe prothrombinique que nous avons observées sont corroborées par les travaux de

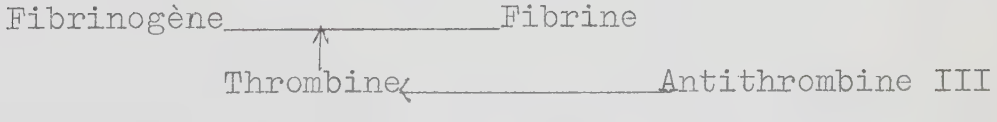
DELEUZE (II) et de GUIMBRETIERE (I7).

c) Une augmentation de la fibrinoformation

- En effet, I9 fois sur 42, l'amplitude maximale "a" du tracé thrombélastographique a présenté une valeur supérieure à la normale.
- Cette hyperfibrinogénémie ayant été montrée par MIGNE et COLL (26), nous n'avons pas jugé utile de faire un dosage quantitatif du fibronogène chez ces brûlés, sujets déjà difficiles à ponctionner, et dont les prélèvements nous servaient à d'autres tests d'hémostase (C.S.M.F. antithrombine).
- Cependant, dans l'observation n° 3 de Monsieur P... A le dosage du fibrinogène pratiqué le 9/7/69, c'est à dire 6 jours après la brûlure, nous donne encore un taux élevé de 7.6 g par litre et confirme bien les travaux déjà cités plus haut.
- Cette hyperfibrinogénémie provient d'une libération exagérée de ce produit et nous verrons ultérieurement chez les brûlés que cette hyperfibrinogénémie n'est pas contrebalancée par une augmentation correspondante de la fibrinolyse.

d) L'antithrombine III

- Cette dernière, en équilibrant l'action de la thrombine intervient directement sur la transformation du fibrinogène en fibrine.



Ce schéma nous montre que physiologiquement, l'action de la thrombine sur le fibrinogène est régularisée

par l'antithrombine III progressive.

Donc, une éventuelle diminution de l'antithrombine III aura pour conséquence une augmentation de l'activité de la thrombine et par suite une augmentation de la transformation du fibrinogène en fibrine et création d'un état d'hypercoagulabilité d'autant plus que le taux de fibrinogène est lui-même augmenté.

- Que retrouve-t-on chez nos 42 brûlés ?
Le dosage des antithrombine III n'a pu être pratiqué que chez 25 d'entre eux à leur entrée dans le service, au plus tard 48 heures après la brûlure.
Nous avons alors noté un effondrement de l'activité de l'antithrombine III dans la majeure partie des cas (80 %) - Comparons alors les observations n) II, I2 et I3

NOMS	Ier dosage effectué après brulure	% de la brulure	Degré de la brulure	ANTITHROMBINE III	
				2'30"	5'
B..M	J. I	20 %	Ier 2éme	I3"	20"
L..R	J. 2	30 %	3éme	9"	I5"
S..I	J. I	35 %	2éme 3éme	I0"	I8"

I/ Cet effondrement du taux de l'antithrombine III par rapport au titre médian normal (60 à 70 secondes à la 5éme minute) est d'autant plus nette que la brûlure est plus profonde.

2/ Ces données confirment les résultats préléminaires que nous avons publié avec MIGNE (35) en mai I969 sur 7 brûlés.

3/ Les taux d'antithrombine III obtenus à leur entrée chez les 3 brûlés cités peuvent être représentés graphiquement comme suit :

VOIR FIG. 33

Ce graphique nous montre un effondrement du taux de l'antithrombine III. Ce n'est d'ailleurs pas un fait isolé et propre aux brûlés puisque ces résultats sont conformes à ceux publiés par VON KAULA (I9) lors de diverses affections thrombotiques localisées :

- myocardiques : infarctus
- artérioveineuses : phlébite et embolie

ou généralisées :

- thromboses disséminées.

4/ Chez les brûlés dont l'évolution de la brûlure fut favorable, nous voyons sous l'influence du traitement héparinique, une normalisation du taux de l'antithrombine III en une dizaine de jours.
cf. observation N° II de Monsieur B... M
N° I3 de Monsieur S... I.

III - Modification portant sur les plaquettes sanguines

L'augmentation de l'amplitude maximale "a" sur le tracé thrombodynamographique nous oriente vers la recherche de modifications quantitatives et même qualitatives des plaquettes.

A - Dès I963, R. MONTEIL et C. REYNIER (39) montraient la variabilité du nombre des plaquettes chez les brûlés durant les premiers jours suivant la brûlure.

Antithrombine III chez les Brulés

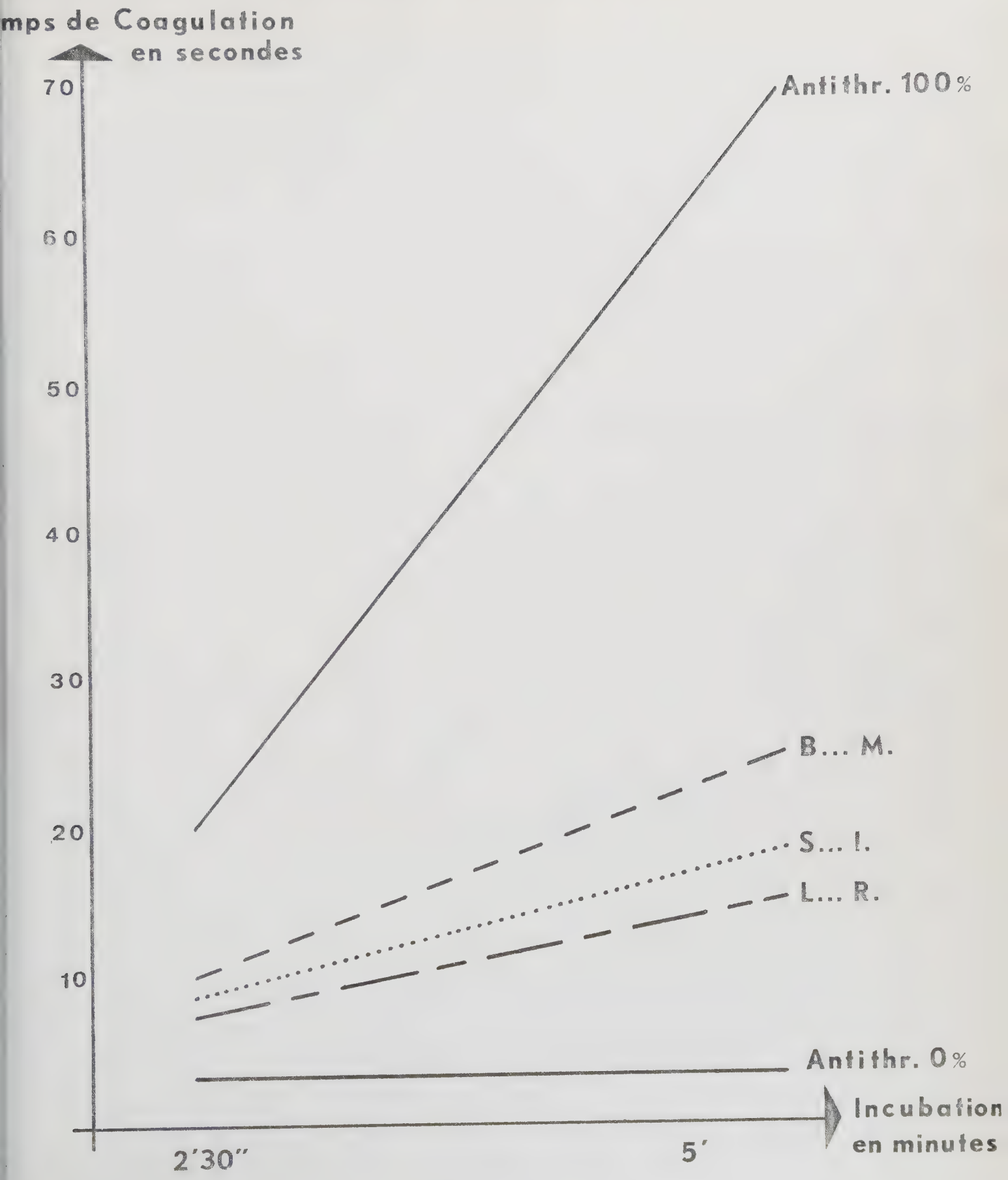


Fig. 33

- Leur nombre diminue jusqu'au 3éme jour après la brûlure, évoquant parfois une réelle thrombopénie, puis remonte à la normale et même à un taux supérieur, réalisant une thrombocytose plus ou moins marquée le 6éme jour. A cet égard, les observations n° 3, 4 et 5 sont très significatives.

- Ces auteurs ont montré l'intérêt pronostic de la numération plaquettaire chez ces brûlés ; la persistance d'une thrombopénie inférieure à I00 000 dans les 6 premiers jours suivant la brûlure est de signification pronostique très défavorable :

  Ainsi en est-il dans l'observation n° I8 de Monsieur J... R

  I/ Ce sujet est brûlé à 6 % au 2éme et 3éme degré le I8/7/69, au niveau de la jambe gauche, le feu ayant pris à son pantalon, alors qu'il brûlait des herbes séches.

  Chez ce sujet, la brûlure a aggravé un processus cirrhotique en cours de décompensation, en effet, ce malade est décédé le 30/7/69 dans un coma hépatique terminal.

J... R	Plaquettes
25/7	I09 000
28/7	74 000

  2/ Cette observation est intéressante car elle nous montre à quel point le moindre déséquilibre entrainé par une brûlure peut avoir chez un insuffisant hépatique, des conséquences graves : accélération du processus de décompensation.

- Ces constatations confirment celle de GUIMBRETIERE (I7) qui avait alors énoncé que :
"Tout malade dont le coefficient de Baux est compris entre 75 et I00 et dont le taux des plaquettes à un moment précoce de son évolution, est inférieur à I00 000 par MM3, a trois chances sur quatre de mourir".

- Non seulement les plaquettes varient en nombre mais encore certaines de leur fonction sont atteintes.

B - Leur propriété d'adhésivité aux parois semble très augmentée dès les premiers jours.

- Alors que par la méthode thrombélastographique de MIGNE et COLL (23) chez des sujets normaux, donneurs du C.T.R.A., seulement 55 à 60 % des plaquettes adhérant à des parois plastiques ; nous constatons dans la majorité des cas chez les brûlés, une hyperadhésivité plaquettaire de l'ordre de 75 à 90 %. Cette hyperadhésivité parait constante chez les brûlés bien que celle-ci n'ait été recherchée jusqu'à ce jour que chez 39 sujets.

- Ainsi, dans les observations n° I et 7 déjà citées de Messieurs R... G et K... A : Nous constatons dans les jours suivant la brûlure une hyperadhésivité plaquettaire de 75 % pour Monsieur R... G et de 88 % pour Monsieur K... A, adhésivité qui se normalise au bout d'une semaine et d'autant mieux que le sujet a été soumis à un traitement héparinique, ce qui est le cas pour Monsieur R... G, qui a reçu I50 mg d'héparine I?V. du 30/I2/68 au I5/I/69.

- L'hyperadhésivité plaquettaire est du reste retrouvée par d'autres auteurs lors d'affections thrombotiques diverses : infarctus myocardiques et pulmonaires, phlébo-thromboses.

IV	- Les raisons profondes de l'hypercoagulabilité et du développement d'un état thrombophile

Elles se recherchent et se discutent en fonction du temps pariétal de l'hémostase donc de l'équilibre entre le système de coagulation et celui de fibrinolyse.

Ceci nous amène à discuter de l'intérêt du dosage des C.S.M.F. et par conséquent de celui des P.F. 4 susceptibles de les précipiter "in vivo".

I°) Perturbations du système fibrinolytique

1/ Chez les brûlés comme chez les sujets normaux bien souvent, toutes les méthodes utilisées n'ont jamais permis de mettre en évidence une plasmine circulante.

- Cette absence de plasmine dans le torrent circulatoire des brûlés est un argument supplémentaire en faveur de l'absence d'une hyperactivité du système fibrinolytique.

2/ Etudions alors le déséquilibre qui existe entre l'activité activatrice, le proactivateur et les inhibiteurs du système fibrinolytique chez les brûlés et surtout leur modification par rapport au pourcentage de la brûlure.

a) Cas de proactivateur

- Nous avons comparé en fonction du pourcentage de la brûlure, la valeur du proactivateur de 42 brûlés à leur entrée au centre, certains d'entre eux ayant reçu de l'héparine.

	% de la brulure		Inférieur à I5 %	I5 à 40 %	40 à 60 %	Supérieur à 60 %
Proactivateur	↘	I4	2	8	2	2
	N	23	II	7	5	0
	↗	5	3	2	0	0

Conclusions :

- Le proactivateur est donc peu modifié pour des brûlures ne dépassant pas I5 % de la surface corporelle.
- L'intérêt de l'héparine nous apparait clairement ici. En effet, sur les 5 brûlés présentant une augmentation d'activité du proactivateur, 3 d'entre eux ne furent pas héparinisés.

b) Cas des inhibiteurs

	% de la brûlure		Inférieur à I5 %	I5 à 40 %	40 à 60 %	Supérieur à 60 %
Inhibiteurs	↗	I6	I	8	6	I
	N	22	I3	7	I	I
	↘	4	2	2	0	0

Les résultats de ces 2 tableaux sont en concordance : en effet, si la diminution du proactivateur traduit

une baisse d'activité du système fibrinolytique, il en est de même avec une augmentation des inhibiteurs.

3/ Ces résultats complètent ceux rapportés depuis I966 dans ce laboratoire par MIGNE et COLL (30)

a) Les brûlés de moins de I5 %

- Ils ne présentent que peu de modifications de l'hémostase et en particulier pas de désordre du système fibrinolytique.
- En effet, les 2 tableaux de la page précédente nous montre :
  -d'une part pour le proactivateur :
  II dosages normaux sur I6 brûlés de moins de I5 %
  -d'autre part, pour les inhibiteurs :
  I3 dosages normaux sur I6 brûlés de moins de I5 %.

b) Les brûlés de I5 à 40 %

Nous constatons d'après les observations n° I6, I7, 20, 2I, des perturbations variables du système fibrinolytique.

Nous ferons donc une distinction entre :

I/ Les brûlés qui modifient très peu le système fibrinolytique

C'est le cas de l'observation n° I4 de Monsieur E... J

Nous constatons que chez ce brûlé, les résultats du dosage du proactivateur et des inhibiteurs de la fibrinolyse correspondent aux valeurs normales. Le système fibrinolytique n'est donc pas modifié.

2/ Une concordance biologique entre le proactivateur qui est diminué et les inhibiteurs qui sont augmentés est en faveur d'une hypercoagulabilité chez un brûlé.

- C'est le cas de l'observation n° I7 de Monsieur .... X.
- Le proactivateur est effondré : constante de lyse à 70 mm au I/I60, la normale étant de 30 mm.
- Les inhibiteurs sont très nettement augmentés car la constante de lyse est de 78 mm pour le malade, alors qu'elle est seulement de 58 mm pour le témoin.
- Après le traitement à l'héparine, ces mêmes tests pratiqués I0 jours plus tard, sont rigoureusement normaux.

3/ Les brûlés présentant une discordance dans leur système fibrinolytique :

a) soit des inhibiteurs normaux avec une diminution du proactivateur
   - C'est le cas de l'observation n° I6 de Monsieur C.... X

     Chez ce sujet, il n'y a jamais eu de modifications des inhibiteurs à trois dosages successifs

     Alors que la proactivateur est très diminué au début mais il se normalise en 8 jours

b) soit un proactivateur normal avec des inhibiteurs augmentés :
   - C'est le cas de l'observation n° 20 de Monsieur L.... X brûlé le 7/I2/67. Les brûlures sont du 2éme et 3éme degré et atteignent I5 % de la surface corporelle.

Chez ce blessé, le proactivateur est normal, même au cours de l'évolution, alors que les inhibiteurs très augmentés à l'entrée, se normalisent en IO jours, comme le montre le tableau suivant :

DATE	INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE		
	Témoin Urokinase	Malade	Témoin Plasma
8/12/67	34	141	68
II/I2/67	39	129	118
I5/12/67	34	137	104
I8/I2/67	40	76	76
2I/12/67	32	99	95

c Les brulés de 40 à 60 % :

- Ce sont encore les mêmes anomalies que l'on retrouve chez ces brulés, mais plus marquées.
- Il en est ainsi dans l'observation N° 2 de Monsieur W... G. , brulé à 45 % le 3/5/67.
- Dès le lendemain de la brulure, le proactivateur diminue (constante de lyse à 44 mm au 1/160) puis s'effondre en 8 jours lors de l'arrêt de l'héparine pour enfin se normaliser 8 jours plus tard.
- A l'opposé, si les inhibiteurs de la fibrinolyse sont augmentés dès le lendemain de la brulure (constante de lyse du malade à 91 mm pour un témoin à 66 mm), ils se normalisent en 8 jours seulement et le restent même après arrêt de l'héparine.

- Cette observation est très intéressante car elle nous montre que malgré une issue fatale, divers éléments du système fibrinolytique peuvent revenir à la normale un certain temps après la brulure.

d Les brulés supérieur à 60 %

Cas de l'observation n° I8 de Madame B... F.

- Nous constatons une nette diminution du proactivateur le lendemain de la brulure (constante de lyse à 54 mm au I/I60), diminution qui s'accentuera d'ailleurs 2 jours plus tard lors du décès du malade.

  Par contre, les inhibiteurs de la fibrinolyse sont très fortement augmentés le lendemain de la brulure (constante de lyse du malade à I93 mm pour un témoin à 61 mm) et commencent à se régulariser 2 jours plus tard lorsque le malade décède.

4 Conclusion sur ces différentes observations.

- Nous avons donc constaté qu'il existe chez les brulés, lorsque la surface corporelle brulée est supérieure à I5 % de profonds désordres du système fibrinolytique à savoir :

  I/ - Une diminution du proactivateur.

  2/ - Une augmentation des inhibiteurs.

- Ceci confirme les résultats déjà rapportés par MIGNE et COLL (26) à savoir :

  I/ - Une augmentation des inhibiteurs

  2/ - Une diminution du proactivateur.

  3/ - Une diminution du plasminogène circulant dosé par la méthode caséinolytique de NORMANN.

- Nous terminerons cette étude du système fibrinolytique sur les constations suivante :

I/ Les inhibiteurs sont plus fréquemment et intensément modifiés que le proactivateur.
Ceci est en contradiction avec les travaux de MIGNE et COLL. mais cela est du sans doute à l'étude d'une plus grande population de brulés.

2/ Le proactivateur comme les inhibiteurs sont d'autant plus modifiés que la brulure est plus profonde et ce pour une même étendue de surface brûlée.

3/ Le proactivateur comme les inhibiteurs, sont très rapidement modifié, au plus tard dans les 3 jours suivant la brulure.

4/ Les inhibiteurs se normalisent plus rapidement que le proactivateur.

- Ces modifications du proactivateur et des inhibiteurs tendent à une inhibition du système fibrinolytique. Elles vont généralement de paire avec un état d'hypercoagulabilité globale et une hyperfibrinémie, mais elles peuvent survenir dans des brulures peu graves alors que ces 2 dernières anomalies n'apparaissent pas.
On conçoit que cette tendance à l'inhibition plus ou moins marquée du système fibrinolytique n'ait pas incité MIGNE, MONTELL et COLL (26) à appliquer chez les brulés un traitement par les inhibiteurs de la fibrinolyse ;
Ces produits seraient en effet, capables d'aggraver un déséquilibre déjà établi compte tenu du fait qu'il existe souvent au niveau de la brulure, une protéolyse importante due à la libération de diverses kinases tissulaires.

2° Modifications des C.S.M.F.

Nous savons que les complexes solubles de monomères de fibrine résultent de l'inter-action entre les monomères de fibrine provenant de la coagulation et les produits de dégradation du fibrinogène, provenant de la fibrinolyse physiologique.

Ce sont les monomères de fibrines qui constituent la trame principale de ces complexes solubles, les produits de dégradation du fibrinogène ne faisant que le lien entre les monomères.

a Lorsque l'on recherche les P.D.F. dans le sérum des brulés par la méthode d'immuno diffusion de SALMON, on n'en trouve pas. Cette absence nous semble logique puisque tous les P.D.F. formés par un système fibrinolytique déficient sont alors combinés aux monomères de fibrines très augmentés chez les brulés, pour former les C.S.M.F.

L'absence de P.D.F. chez les brulés, corrobore la baisse d'activité de leur système fibrinolytique et confirme surtout l'absence de tout processus d'hyperfibrinolyse générale.

Cette constation est d'ailleurs conforme aux travaux de SALMON (47) sur les P.D.F. dans les états thrombotiques.

b Quant aux C.S.M.F. trouvés dans le plasma des brulés, nous avons constatés dans 30 cas sur 42 brulés, une augmentation progressive jusqu'à un maximum, puis une normalisation secondaire et lente.

Ce phénomène avait déjà été retrouvé chez 43 brulés par MIGNE et nous même en I969.

- Comparons les 3 observations n° I, 4 et 6 à l'aide d'une représentation graphique schématisant l'évolution des C.S.M.F. chez ces 3 sujets.

VOIR FIG. 34

- Nous constatons que :

I/ L'augmentation des C.S.M.F. est maximale 6 à IO jours après la brulure.

2/ Cette augmentation est d'ailleurs d'autant plus importante que la brulure est plus profonde (3ème degré).

3/ Le pourcentage de la brulure ne semble pas jouer un rôle important dans l'augmentation des C.S.M.F. En effet, pour une brulure atteignant I5 % de la surface corporelle, le taux maximal des C.S.M.F. est de I02 et pour une brulure à 60 % il est de II0. (cf. observation n° I et 6)

4/ Bien souvent, lors de l'arrêt de l'héparine, le taux des C.S.M.F. s'élève à nouveau pour se normaliser ensuite. (cf. observation n° I).

5/ La normalisation des C.S.M.F. après arrêt de l'héparine se fait très lentement en plusieurs semaines, ce qui est net dans l'observation n°I. Dans cette observation en effet, le taux des C.S.M.F. 4I jours après la brulure ou 21 jours après l'arrêt de l'héparine est encore élevé : 70 (taux normal égal 50).

- Ainsi mise en évidence, cette augmentation des C.S.M.F., témoigne d'un état d'hypercoagulabilité chez les brulés, même si celui-ci ne se manifeste pas cliniquement par une thrombose.

Evolution des C.S.M.F. chez les Brûlés

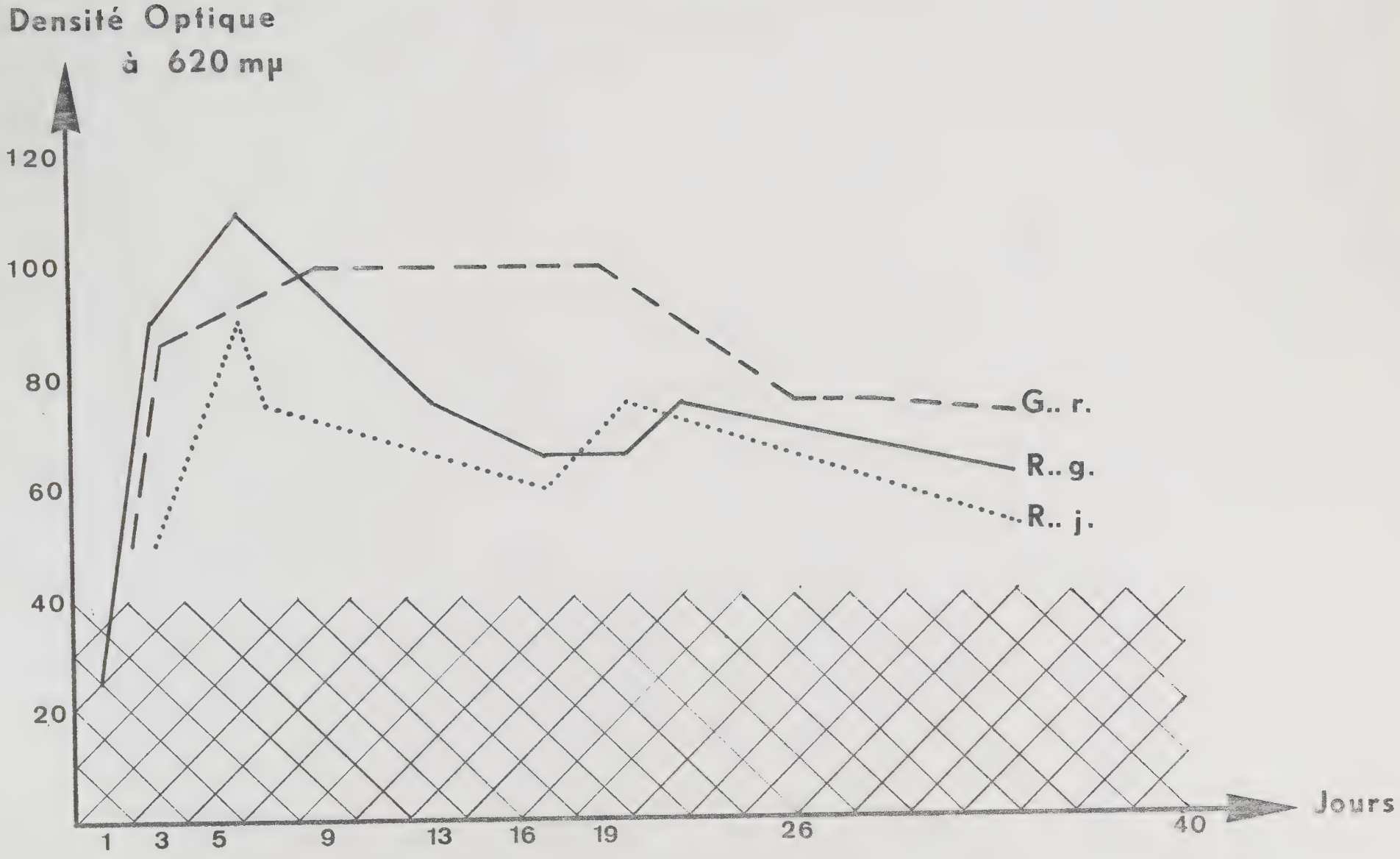


Fig. 34

- Dans d'autres affections thrombotiques, divers auteurs ont pu mettre en évidence tout dernièrement de telles modifications:

I - dans l'infarctus (43)

2 - dans le phénomène de SANARELLI-SCHARTZMAN (21)

3° Modifications du P.F. 4

- Les résultats ci-dessus rapportés confirmant d'ailleurs ceux de MIGNE et COLL. (32) montrent que le P.F. 4 subit d'importantes modifications lors de l'aggression thermique.
  En effet, sur 35 brulés à leur entrée, I4 d'entre eux présentent une nette augmentation de leur P.F. 4.
  MIGNE et COLL trouvaient une augmentation dans 38 cas sur 58.
- Nous avons vu que l'augmentation du P.F. 4 présentait les caractères suivants :
  I - C'est un phénomène de forte intensité.
  2 - C'est une pertubation précoce survenant dans les 3 premiers jours suivant la brulure.
  3 - Ce serait un phénomène d'assez longue durée chez les sujets non traités à l'héparine.
- Le degré et l'étendue de la brulure ne semblent pas jouer un rôle déterminant dans l'augmentation du P.F. 4 puisque tel brulé à 65 % au 2ème et 3ème degré (observation n° 5 de Monsieur D... J.) a un P.F. 4 maxima à 5 et tel autre brulé à I5 % au 2ème et 3ème degré (Observation n° IO de Monsieur B... J.) a un P.F. 4 a 7.

On constate qu'après une héparinothérapie pourtant intense à 200 mg par 24 H, en sous cutané, on obtient une très franche hypocoagulabilité mis en évidence par le temps de HOWELL en tube siliconé, le thromboélastogramme mais le P.F. 4 est déjà à sa veleur maximale de 5.

La même posologie de 200 mg en sous cutanée nous donne au 6ème jour une isocoagulabilité mis en évidence par le temps de HOWELL siliconé et le thromboélastogramme avec un P.F. 4 revenu à la normale (2,3).

L'évolution de la coagulabilité chez ce grave brulé, décédé 32 jours après l'accident, nous montre qu'il existe un rapport étroit entre la normalisation du P.F. 4 et une héparinothérapie efficace.

- Bien que les pertubations du P.F. 4 puissent parfois persister longtemps (cf. observation N°IO de Monsieur B... J., il n'existe pas de rapport entre l'intensité de la perturbation et le temps exigé pour sa normalisation.
- Sur le graphique représenté par la FIG. 35 qui mentionne quelques unes de nos observations les plus typiques, nous voyons que l'héparinothérapie a une influence rapidement bénéfique sur cette anomalie du P.F. 4.
- Quant aux raisons profondes de l'augmentation du P.F. 4 que l'on peut interpréter :
  I/ Soit comme une libération excessive de ce facteur à partir des plaquettes, tant en sachant que le nombre de plaquettes ne joue aucun rôle dans sa mesure.
  2/ Soit comme une exagération d'activité de ce P.F. 4 ;

Il ne nous est pas possible actuellement, d'apporter d'arguments plus précis.

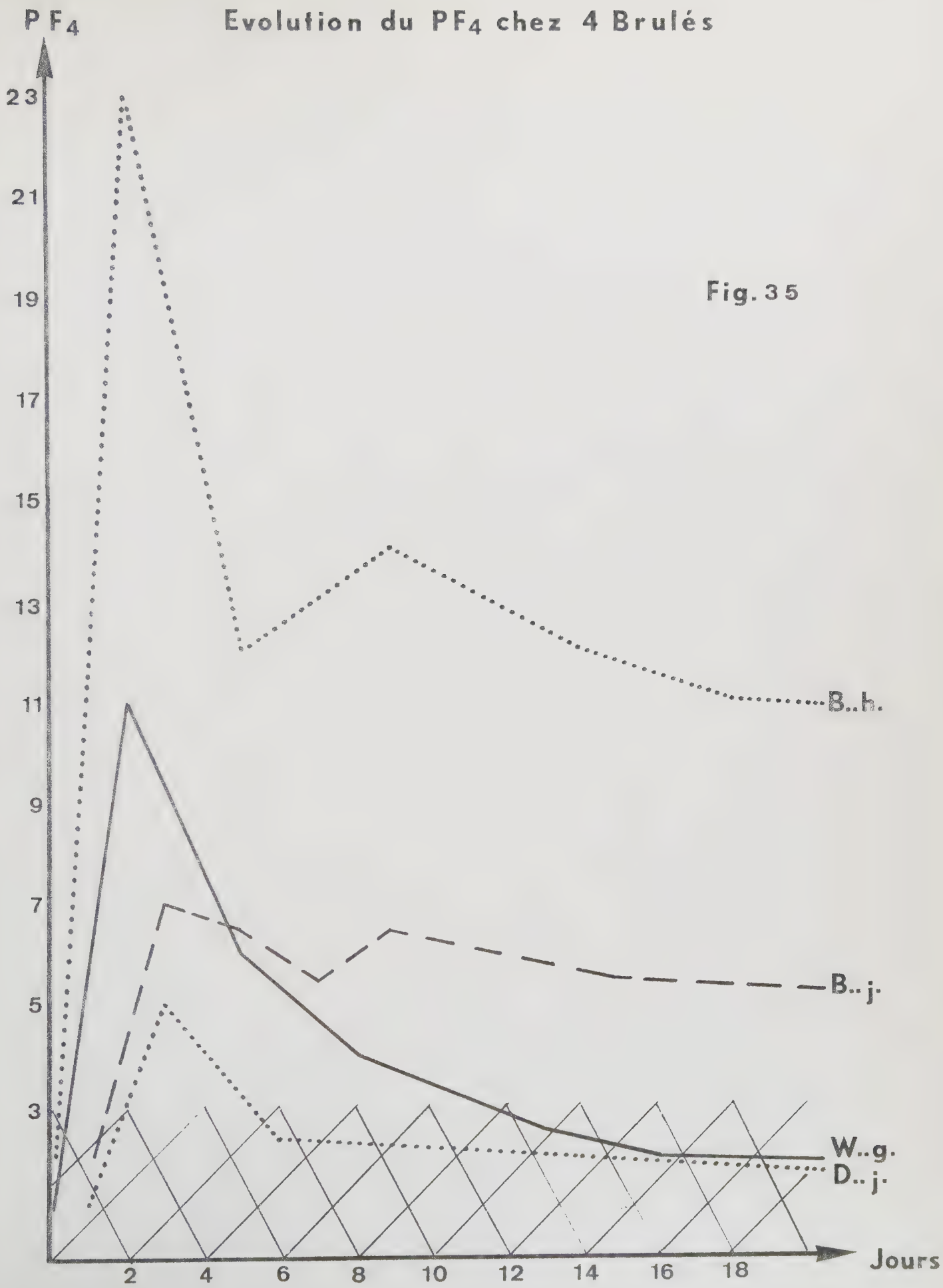

PF4
Evolution du PF4 chez 4 Brulés
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
B..h.
B..j.
W..g.
D..j.
2
4
6
8
10
12
14
16
18
Jours

Fig. 35

- L'importance de ce P.F. 4 est évident :

I/ Que ce soit son augmentation.

2/ Que ce soit le fait qu'il est le seul facteur qui puisse "in vivo" précipiter les C.S.M.F. en un réseau fibrineux amorphe, comme l'ont montré NIEWAROWSKI et COLL.

En effet, nous nous trouvons chez les brulés devant les faits suivants : augmentation des P.F. 4 et des C.S.M.F.

Toutes conditions sont donc requises pour créer une thrombose éventuelle. Celle-ci ne peut-être maitriser par une augmentation de l'activité du système fibrinolytique puisque, comme nous l'avons montré dans les observations précédentes, les brulés présentent une diminution concomitante des activateurs de la fibrinolyse avec une augmentation des inhibiteurs.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Nous allons voir très rapidement d'après les résultats obtenus ci-dessus, les notions qui doivent guider la thérapeutique anti-coagulante chez les brulés :

I/ Les anti coagulants, d'abord essentiellement utilisés à titre curatif contre la maladie thrombo embolique déclarée, sont de plus en plus utilisés et principalement en chirurgie, à titre préventif.

2/ Le praticien dispose actuellement de 2 sortes de médicaments pour prévenir ou enrayer le processus thrombosant :
I - les anti vitamines K.
2 - L'héparine et des dérivés.

I -	Les règles qui doivent présider au choix de l'anti coagulant ont été clairement définies en I967-I968 par MIGNE et MONTELL (32) et (28)

A Les anti-vitamines K.

- Ils sont très commodes à employer grâce à leur administration par voie buccale et sembleraient tout indiqués chez les brulés aux veines si rares et si précieuses.

- Pourtant, il vaut mieux s'en abstenir pour diverses raisons aussi importantes les unes que les autres.
I/ Leur utilisation nécessite des contrôles biologiques sévères et répétés.
2/ Leur posologie souvent difficile à préciser, est sujette à des variations notables.

3/ par leur mode d'action même sur la coagulabilité globale, ces médicaments ne peuvent intervenir au niveau du système fibrinolytique et encore moins juguler l'augmentation du P.F. 4.

4/ Nous savons que les anti vitamines K agissent sur la coagulabilité globale en ihibant la synthèse de certains facteurs de coagulation tels les facteurs II, VII, IX et X, élaborés dans l'organisme en particulier au niveau du foie sous le contrôle de la vitamine K.
Mais les anti vitamines K ne modifient pas les facteurs V et VIII.

- Or, dans notre statistique personnelle, 9 brulés sur 36, présentent de nettes perturbations du complexe prothrombinique avec altération des facteurs II et VII.
L'existence de telles modifications rend difficile l'utilisation des anti vitamines K.

B__L'héparine.

- L'héparine semble être plus logique puisque les sites d'action de cet anti coagulant sont tout spécialement intéressés chez les brulés.

- L'héparine, en effet, agit en déprimant de multiples facteurs des divers stades de la coagulation :

I/ Très souvent la thromboplastinoformation est augmentée chez les brulés.
L'héparine joue un rôle à ce niveau en provoquant une baisse des facteurs VIII et IX.

2/ La puissante fonction antithrombine de l'héparine est connue depuis longtemps, or les brulés

présentent souvent un effondrement de l'antithrombine III.

3/ L'héparine agit enfin directement sur le système fibrinolytique dont on connait l'importance dans la génèse de la maladie thrombosante selon la théorie de COPLEY (9).
En effet, on a mis en évidence que l'héparine favorise dans une certaine mesure l'activité fibrinolytique en dissociant les liaisons activateurs, inhibiteurs de fibrinolyse au profit des activateurs.

- En fait l'utilisation de l'héparine chez les brulés était jusqu'à ces dernières années assez limitée du fait même de son mode d'administration. Les perfusions I V sont très difficiles, parfois impossibles à installer chez un brulé grave aux veines carbonisées ou peu accessibles.
Mais la préparation d'une héparine retard, administrable par voie sous cutanée, l'héparinate de calcium, a considérablement facilité le problème de l'héparinothérapie systèmatique préventive chez les brulés (28).

II	Comment conduire cette thérapeutique.

La posologie doit être parfaitement définie comme l'ont montré MIGNE et MONTEIL (29)

A Le but de la thérapeutique héparinique dans le cas des brulés est double :

I/ D'une part, lutter contre l'hypercoagulabilité globale et l'état thrombotique latent.

2/ D'autre part, ne pas créer une hypogoagulabilité importante qui serait néfaste à plus d'un titre chez de tels brulés car à l'origine hémorragies :

- Soit au niveau des plaies, ce qui serait d'autant plus regrettables que ces saignements diffus entraveraient la prise de greffes cutanées.
- Soit au niveau des muqueuses internes, gastriques en particulier à l'origine des ulcères de CURLING.

Il faut donc, créer une hypocoagulabilité très modérée, proche de l'isocoagulabilité à la différence de ce qui est nécessaire lors d'une affection thrombotique déclarée.

B- Cette posologie ne peut être fixée qu'en fonction de tests biologiques pratiqués 6 heures après la première injection dans le tissu cellulaire sous cutané. La dose probatoire du début du traitement est de 0,I ml par IO kilos de poids.
Comme pour tout traitement anti coagulant, ce contrôle doit comporter deux sortes de tests biologiques (29).

I° Des tests d'exploration globale de l'hémostase.

- Nous utiliserons conjointement :

I/ Les temps de HOWELL réalisés en tube de verre ordinaire et en tube siliconé.

2/ Le thromboélastogramme.

- Nous constaterons souvent que les résultats du thromboélastogramme concorderont mieux avec le temps de HOWELL siliconé qu'avec le temps de HOWELL ordinaire et ce par manque de sensibilité de ce dernier test.

2° Des tests spécifiques de l'anti coagulant utilisé.

I/ Le temps de thrombine des techniques très faciles à réaliser, nous donnera des résultats

parfaitement cohérents avec ceux du thrombo dynogramme.

2/ Nous préciserons ces résultats par le dosage de l'héparinémie réalisé au moyen du temps de thrombine successif amenant en réaction avec l'héparine contenue dans le prélévement sanguin du malade, une quantité de thrombine connue, mais suffisante pour neutraliser cette héparine et ce par rapport à un témoin normal.

C O N C L U S I O N S

C O N C L U S IO N S

Ce travail se propose de compléter les recherches faites au Centre de Transfusion et de réanimation de l'Armée sur la tendance thrombotique propre aux brûlés.

A partir de l'étude biologique de 45 brûlés et compte tenu des faits déjà établis dans ce laboratoire, nous pouvons dire que cet état thrombophile relève de causes multiples :

1°) Hypercoagulabilité avec perturbations aux divers stades de la coagulation.

a) Augmentation de la thromboplastinoformation par modification du pouvoir thromboplastinoformateur de la peau brulée.

b) Modification de la thrombinoformation avec diminution du taux des antithrombines III physiologiques et progressives.

c) Hyperfibrinogénémie avec augmentation de l'élaboration des monomères de fibrine par suite de cette anomalie du taux de fibrinogène et de la diminution de l'antithrombine III.

d) Pertubations quantitatives et qualitatives des plaquettes.
Une hyperplaquettose survient assez souvent à partir du IIè jour mais une thrombopénie comporte un pronostic péjoratif.
D'un point de vue qualitatif, les plaquettes présentant une augmentation nette de la faculté d'adhérer aux parois et une exaltation de leur activité anti héparine (PF4).
Toutes ces modifications de la coagulation tendent en elle-même à la création d'un état latent ou clinique de thrombose :

L'élaboration du clou plaquettaire est favorisée par les pertubations qualitatives des plaquettes alors que l'exagération de la formation de monomères de fibrine prédispose à la constitution d'un thrombus.

A ceci s'ajoute pour aggraver ces modifications :

2°) des pertubations du système fibrinolytique
   a) Augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse
   b) Diminution des activateurs de la fibrinolyse
   c) Diminution des produits de dégradation du fibrinogène.

Ces modifications du système fibrinolytique tendent à la suppression ou au moins à la diminution nette de l'activité fibrinolytique physiologique avec diminution des PDF.

Cette augmentation de la coagulabilité et la diminution de l'activité fibrinolytique ont leur reflet dans l'étude des complexes solubles des monomères de fibrine, corps qui dans les conditions normales sont l'expression de l'équilibre entre coagulation et fibrinolyse, nécessaire à une fonction normale de l'hémostase.

L'Héparinothérapie paraît être le moyen le meilleur actuellement pour lutter contre cette tendance thrombotique car chez les brûlés :

a) Elle diminue la thromboplastinoformation ici exagérée.
b) Elle supplée à l'action de l'antithrombine III.
c) Elle tend à limiter les effets de l'augmentation du P.F.4
d) Elle normalise très lentement l'augmentation des CSMF.
e) Elle favorise sans être fibrinolytique, l'action des activateurs de la fibrinolyse.

De ce fait, l'héparinothérapie doit viser à une isocoagulabilité ou une hypocoagulabilité très modérée et non à une hypocoagulabilité franche, telle que cette dernière est nécessaire dans le traitement des affections thrombotiques déclarées.

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Vu, le Président de thèse,

Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims,

B I B L I O G R A P H I E

I - ALLAIN J.P., CAEN J. :

Test de génération de thrombine
Revue française étude CLI. biologique I2 / 732 / 1967/

2 - ASTRUP T. et MULLERTZ S.
The fibrinplate method for estimating fibrinolytic activity
Arch. bioch. Biophysic I962 / 40 / 346 à 351.

3 - BARTH G. BASSINOT J.F.
Contribution à l'étude de l'infection chez le brûlé
Première journée nationale de soins aux brûlés.
LA BAULE Juin I968.

4 - BERNARD J.G. MIGNE J. PICARD P. SIAU J.
Le capillaire et sa pathologie : Edt. Lépine I968

5 - BERTRAND H. COUPIER J. RABY C.
Une méthode simple et lisible d'évaluation des anti plasmines et des anti activateurs par thrombodynamographie.
Hémostase I965 / 5 / 207.

6 - BELLIN J.C.
Thèse de médecine, Paris I967
Contribution à l'étude du traitement par l'héparine à propos de I06 malades traités par l'héparinate de calcium en injection sous-cutanée.

7 - CAEN J. LARRIEU M.J. SAMANA M.
L'hémostase : méthode d'exploration et diagnostic pratique.

8 - CHRISTENSEN - MAC LEOD
A proteolytic enzyme pf serum : characterization, activation and reaction with inhibitors.
J. gén. physiologic I945 / 28 p. 363.

.../

9 - COPLEY A.L.
Le rôle de la fibrine et de la fibrinolyse dans l'intégrité de la paroi vasculaire
Hémostase I963 / 3 / I3

IO - DAGUET G.L. LESAGE D. BAUX S GANSSET J.
Evolution de la flore microbienne durant les premiers mois du fonctionnement d'un centre de brûlés.
Première journée nationale de soins aux brûlés LA BAULE Juin I968

II - DELEUZE R.
Le foie des brûlés
Agressologie I962 III 243 à 247.

I2 - DEUTSCH E. HOHNSON S.A. SEEGERS W.H.
Differenciation of certain platelet factors in relation to blood coagulation
Circ. Res. 3 / IIO à II5 / I955.

I3 - DEUTSCH E. KAIN W. in Henry Ford Hospital.
Inter. Symp. Blood platelets.
Détroit I960 little Brown Boston I96I.

I4 - DEUTSCH E. LECHNER K. in Biochemistry of blood patelets
Académy press I967.

I5 - FOX CH. SINGER H. HOLDER LA.
Effets toxiques et thromboplastiques d'extrait de peau de brûlés et de peau normale.
Hémostase I96I / I / 275 à 277.

.../

I6 - A. GATE (Lyon)
Traitement local et infection chez le brûlé
Ière journée nationale de soins aux brûlés. LA BAULE Juin I968.

I7 - GUIMBRETIERE J. LEBEAUPIN R. MARMASSE B. MOUSSEAU M.
Trouble de l'hémostase chez les brûlés Essai de traitement par les inactivateurs de la protélolyse.
pb. de réanimation. 4ème série. Edit. SPEI
I966 / 667 à 674.

I8 - HARDISTY R.M. HUTTON R.A. :
Disponibilité du facteur plaquettaire 3 en présence de KAOLIN.
Brit. J. HAEMAT II / 258 / I965.

I9 - VON KAULA E. ET VON KAULA KMD
Anti thrombine III and diseases.
The american Journal of clinical Pathology vol. 48 / N° I

20 - LIPINSKI B. WEGRZYNOWICZ Z. BUDZINSKI Z. KOPEC M. CATALLO Z.
Soluble inclottable complexes, formed in the presence of fibrinogen degradation produucts during the fibrinogen fibrin conversion
Thromb Diath. Hemorrag. I967 / I7 / 65 à 75

2I - LIPINSKI B. WOROWSKI K. JELIAZNICZ J. et NIEWIAROWSKI S
The role of soluble fibrin monomere complexes and platelet factor 4 in generalized schwartzman reaction.
J. Exp. Med. (sous press).

22 - MAJNO G. PALADE G.E.
Studies on inflammation. The effect of histamine and serotonine on vascular permeability. An electron microscopic study.
J. Biophys. Biochem. cytology. II / 57I - 605 / I96I

.../

23 - MIGNE J. DEBADIER P. GUERMONPREZ J.L.
Tests d'adhésivité plaquettaire par throbélastographie
Hémostase I965 V / 423 à 427.

24 - MIGNE J. DEBADIER P. RABY C. et GUERMONPREZ J.L.
Tests d'adhésivité plaquettaire par thrombelastographie
Hemostase I965 V 423 à 427.

25 - MIGNE J. ZWEIBAUM M. GMUR V.
Méthode de dosage du proactivateur plasmatique par thromboélastographie.
Hémostase I966 / 6 / 29I à 297.

26 - MIGNE J. MONTEIL R. GUERMONPREZ J. BAUX S.
L'hémostase chez les brûlés : hypercoagulabilité et désordres du système fibrinolytique : prévention des thromboses.
Pb. de réanimation. journées de Nancy. 47ème série
Edt. Spei I966 / 656 à 666.

27 - MIGNE J. GUERMONPREZ J. et MONTEIL R.
Journées de réanimation Médico-chirurgical Nancy I966.
L'hémostase chez les brûlés. Hypercoagulabilité et désordres du système fibrinolytique. Prévention des thromboses.

28 - MIGNE J. MONTEIL R. BERLIN JC. DUBOIS J. DAVOIGNEAU D.
Un nouveau mode de thérapeutique anti coagulante L'héparinothérapie par voie sous-cutanée.
Semaine des hôpitaux (sem thérapeutique) I967 43 / 9/ 545 à 552.

29 - MIGNE J. MONTEIL R.
Les modalités du contrôle biologique de l'héparinothérapie au long cours.
Angéiologie I967 I9 / N° 5 / 27 à 3I.

.../

30 - MIGNE J. MONTEIL R.
Les bases biologiques de la thérapeutique systématique à l'héparine chez les brûlés.
Acta. Belg. de Acte Med. I967 I2 / 470 à 478.

3I - MIGNE J.
Recherche sur les constituants du système fibrinolytique : inhubiteurs et activateurs du plasma et des organes chez quelques animaux et chez l'homme.
Thèse physiol. coll. Fac. Sciences Paris I967 206 pages.

32 - MIGNE J. MONTEIL R. CHANFREAU J.M. et MAUPIN B.
Le facteur anti-héparine plaquettaire PF 4 chez les brûlés
Actes journal. Brûlés. LA BAULE I28 à I33 / I968.

33 - MIGNE J. MONTEIL R. CHAMFREAU JM. PESSEREAU G.
L'héparinothérapie d'urgence dans la réanimation des brûlés.
Problème de réanimation Journée de Nancy Edt. Spéi I968

34 - MIGNE J. BERNARD J.G. PICARD P.
Le capillaire et sa pathologie. Ed. Lépine (I90p.)

35 - MIGNE J. MONTEIL R. ROUSSEAU J.M. MAUPIN B.
Etude biologique des troubles de l'hémostase chez les brûlés, déductions thérapeutiques. I969.

36 - MIGNE J. PICARD P. RADIGUET de la BASTAIE P.
Coup de chaleur et coagulopathie de consommation.

37 - MIGNE J.
Bilan biologique à entreprendre avant tout traitement d'un syndrome hémorragique.
Société médicale Tarn Sud
Réunion d'enseignement pour universitaire.

.../

38 - MONSAINGEON A.
Les brûlés. Edit. Masson I963 (408 p.)

39 - MONTEIL R. ET REYNIER C.
Evolution des plaquettes chez les brûlés.
Bull. Soc. Médica militaire Franc. I963 / 57/ 239 à 242.

40 - MONTEIL R. REYNER CH. VIGNE J. LE HERPEUR H. et RABY C.
Etude des variations des plaquettes sanguines dans le cadre des troubles de la coagulation chez les brûlés.
Hémostase I963 / 3 / 239.

4I - NIEWIAROWSKI S. FARBISZEWSKI R. POPLAWSKI A.
Neutralization of anti-thrombine VI with platelet anti-héparine factor.
Thromb. diath. Haemorrh. I965 / I4 / 490 à 499.

43 - NIEWIAROWSKI S. LIPINSKI B. WOROWSKI K.
Détection of soluble fibrin monomer complexes in human plasma by means of protamine suflate test.
thromb. diath haemorr. I968 20 N° I/2 44 à 49

44 - PESSEREAU G. VIGNE J. MONTEIL R. FRANCFORT J.
La coagulation et les complications thrombo emboliques chez 234 brûlés.
Pess. Médicales I96I et I969 N° 23 / IOI9 à I022.

45 - RABY C.
Biolog. Haemorr. et thromb.
Edt. Masson 360 pages.

46 - RABY C. VAIREL E.G.
Xè Congrès de la société européenne d'hématologie
Strabourg I965
Traitement anti coagulant continu par l'héparinate de calcium en sous-cutanée.

.../

47 - SALMON J.
Fibrinolyse et pathologie vasculaire.
Arscia edit. Bruxelles I968.

49 - SEERGERS W.H.
BLOOD clotting enzymology
ed. Académy press New-York and London I967 628 p. (IàI9)

50 - SPAET T.H. CINTRON J. :
Brit. J. HAEMAT. II / 269 / I965.

5I - STREIFF F. LARCAN A.
Coagulopathies de consommation, syndrome de défibrination, thromboses intra vasculaires disséminées et agressions.
Coagulation I968 / I / I 63 7I

52 - VIGNE J.V. LECHAT S. PATTIN S. et PICARD P.
Hournées de réanimation Médico-chirurgicale Nancy I966.
Utilisation de l'héparinate de calcium par voie transcutanée dans le traitement d'urgence de l'infarctus du myocarde.

SERMENT D' HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis (e) dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères, si j'y manque.

-:-:-:-:-:-:-:-